

RABDOMYOSARCOMA DEL ÁREA UROGENITAL EN NIÑAS Y ADOLESCENTES.

Dres. Antonio Perera P, Ángel Alzurutt R, José Soto H, Manuel Arias B.

Alfredo Caraballo M, María Pérez A, Fanny Carrero C, Francisco Llavaneras

i

Consideraciones generales.

El cáncer en el niño es una patología frecuente en el mundo con alta mortalidad y morbilidad^{1,2}. En USA se estimó que en el año 2023 se diagnosticarían alrededor de 9.910 nuevos casos de cáncer en niños en las edades comprendidas desde recién nacidos a los 14 años, esperando que alrededor de 1.040 niños morirían a causa de la enfermedad. Sin embargo, la mortalidad por cáncer en este grupo etario ha disminuido en un 70 %. Las neoformaciones malignas en el área genital de las niñas y adolescentes de localización perineal, vaginal y uterina son de rara presentación, con la excepción del sarcoma de partes blandas, el Rabdomyosarcoma, tumor más frecuente de los tejidos blandos del niño, con una incidencia variable anual de 4 casos por el millón de niños menores de 15 años. La incidencia mundial oscila entre un 5 a un 10 % de todos los tumores sólidos observados en la etapa infanto juvenil, de este porcentaje, el 3 % se corresponde a su localización en el área urogenital de las niñas y adolescentes. En la actualidad, el rabdomyosarcoma de partes blandas se presenta, aproximadamente, con una incidencia mundial que oscila entre 1,5 a 5 casos por 100.000 y su tasa de mortalidad de 1,3 casos por 100.000 niñas y adolescentes. En USA la tasa de casos nuevos de rabdomiosarcomas de partes blandas en niñas y adolescentes fue de 3,4 casos por 100.000 y su tasa de mortalidad de 1,3 casos por 100.000.

Comportamiento histológico.

Los sarcomas en general están conformados por un grupo heterogéneo de tumores malignos, entre los cuales está incluido el Rabdomyosarcoma, que tienen su origen histológico en el tejido mesénquima primitivo. La matriz histológica del rabdomyosarcoma se origina a partir de las células precursoras miogénicas primitivas, las células del mesénquima indiferenciado que le dan origen al músculo liso y estriado, no está aún conocida la etiología del tumor, sin embargo por la ubicación frecuente del tumor se sugiere que la causa se puede deber a un disturbio o a una alteración en el desarrollo del órgano o tejido afectado, encontrándose con frecuencia en los sitios donde los tejidos embrionarios confluyen o se fusionan, ejemplo, en la vejiga, trigono vesical, así como en el periné y aparato genital femenino vagina y útero, los cuales están constituidos por la conjunción de los tejidos ectodérmicos y mesodérmicos^{3,4}.

El hallazgo histológico que define su diagnóstico es la presencia del Rabdomyoblasto embrionario estriado o no, que es una célula neoplásica inmadura conteniendo un citoplasma granular eosinófilo brillante que semeja a las células vistas en varias fases del desarrollo del músculo estriado embrionario. La consecuencia de este origen es que se puede localizar en cualquier sitio del cuerpo, que esté conformado por tejido muscular estriado. En el grupo etario infantil, el rabdomyosarcoma representa el 50 % de los

sarcomas de partes blandas en niños de 0 años a 14 años, el otro 50 % del grupo restante de sarcomas, se reconoce como Sarcomas No Rabdomyosarcomatosos (NRSTS), representando el 3,5 % de todos los tumores infantiles del grupo SEER del año 2000-2015.

Clasificación celular del rabdomyosarcoma.

Basados en la 5° Edición de la Clasificación of Tumors of Soft Tissue and Bone de la Organización Mundial de la salud (OMS), se consignaron dentro de Rabdomyosarcoma 4 categorías o subtipos^{5,6}.

Rabdomyosarcoma: Embrional Clásico.

Alveolar.

Células fusiformes o esclerosante.

Pleomórfico.

Rabdomyosarcoma Embrional Clásico. Es la forma histológica de presentación más frecuente del tumor en niñas y adolescentes, oscilando su incidencia de presentación entre un 70 a 75 % del RMS. Su ubicación predilecta es el área urogenital con una incidencia del 80 % de presentación, pero se puede ubicar en otros sitios corporales, como la cabeza, cuello y extremidades. En un 13 % se han observado casos de anaplasia. Incluido dentro del subtipo Embrional se reconocía una forma especial de rabdomyosarcoma denominado Botroide, siendo aplicado como un término descriptivo de un rabdomyosarcoma Embrional Exofítico, es decir, de un tumor submucoso que determina una masa polipoide semejante a un racimo de uvas de color vino oscuro en una cavidad como vagina, útero y vejiga, siendo su incidencia del 10 % en este grupo, presentándose en un 14 % de los pacientes con riesgo intermedio y un 15 % en pacientes con riesgo bajo. Con la nueva clasificación de la OMS, se eliminó el rabdomyosarcoma Botroide como una entidad independiente, estos casos se clasifican en el grupo de rabdomyosarcoma embrionario clásico, igual acontecer sucedió con el subtipo de células falciformes que estaba incluido como un tipo dentro del rabdomyosarcoma embrionario y ahora es independiente como un Subtipo de rabdomyosarcoma. En un estudio del Grupo de investigación de Oncología Pediátrica (COG) de 2.192 pacientes con el subtipo de RMS Clásico no hubo diferencias en el porcentaje de sobrevida entre ellas. Otro estudio que analizó los aspectos clínicos y de mutaciones de 24 RMS pediátricos que fueron negativos para fusiones con grados altos de diferenciación miogénica ubicados en el área urogenital y otros sitios, tuvieron una tasa de supervivencia del 100 % en una media de seguimiento de 4,6 años.

Rabdomyosarcoma Alveolar. Este subtipo se presenta con una incidencia del 20 al 25 % del RMS. Es más frecuente en los adultos, aunque también se puede presentar en las adolescentes, siendo su sitio preferente de ubicación el área perineal. En los pacientes con características del subtipo Alveolar, el 80 % presentan una o dos fusiones génicas: PAX3 en el cromosoma 2 o PAX7 en el cromosoma 1 con FOXO1 en el cromosoma 13.

Los pacientes sin una fusión tienen desenlaces similares a los pacientes con rhabdomyosarcoma embrionario clásico, por lo que son sometidos a un tratamiento similar.

Rhabdomyosarcoma de células Fusiformes o Esclerosante. Antiguamente estaba incluido dentro del subtipo de rhabdomyosarcoma clásico, pero fue separado como un subtipo aparte en la 5ª Edición de la Clasificación de la OMS, en esta clasificación se considera que la forma esclerosante es una variante de la forma fusiforme, ya que en sus descripciones se registra un aumento de los grados de hialinización y formación de matrices en los tumores de células fusiformes. Son de poca ocurrencia en el área genital de las niñas. Sus células son alargadas intramurales. Existen dos subtipos moleculares distintos de RMS de células fusiformes: una variante se caracteriza por fusiones que comprometen al gen VGLL2 con los genes CITED2 o NCOA2 y la otra variante caracterizada por mutaciones MYOD1, de mal pronóstico.

Rhabdomyosarcoma Pleomorfo. Es un RMS de aparición en adultos de la quinta y sexta década, su localización urogenital es rara, su pronóstico es precario. Esta variante histológica es infrecuente y no se ha caracterizado bien en la población pediátrica. En los niños los tumores con pleomorfismo extenso son considerados rhabdomyosarcoma embrionario anaplásico.

Condición evolutiva e incidencia de acuerdo con.

Evolución con relación a su localización corporal^{7,8,9,10} Favorable la ubicación Urogenital.

Desfavorable las otras ubicaciones corporales.

La incidencia del rhabdomyosarcoma según el sitio de su ubicación corporal corresponde al sistema urogenital en un 23 a 25 % y la proporción según el sexo es de 1 varón por 5 hembras. Para el sistema genital de las niñas se presenta con la siguiente distribución de frecuencias: vulva y vagina 70 a 75 %, útero 20 % y periné menos del 10 %. La incidencia urológica en la niña no está referida (vejiga, trigono).

Condiciones de Supervivencia con relación al tamaño del tumor. Se considera de mejor supervivencia cuando el tumor es menor de 5 cm, esta condición es en adultos, por lo tanto en niños menores de 9 años debe ser mucho menor y una supervivencia desfavorable cuando el tumor oscila entre 5 y 10 cm.

Clínica de presentación de acuerdo con su localización anatómica.

Los síntomas y signos clínicos que puede dar el Rhabdomyosarcoma de localización genital dependerán de: Edad de la paciente, sitio primario del tumor, invasión a ganglios linfáticos y la existencia o no de enfermedad metastásica a distancia.

RMS de localización Perineal: Es la forma anatómica de menor incidencia y la más desfavorable en su evolución, se presenta con mayor frecuencia en menores de 1 año y

se observa bajo dos formas de ubicación anatómica. **a)** tumor caudal de tamaño moderado a de gran tamaño, que ocupa el piso perineal posterior o englobando en su espesor las estructuras anatómicas del periné anterior, ano y vulva. En relación con su tamaño se puede observar necrosis de la piel que lo cubre, secreción purulenta y sangramiento. He tenido la oportunidad de tratar a dos lactantes menores de 1 año con esta forma anatómica, con una evolución desfavorable. Otras manifestaciones clínicas dependerán del compromiso que ejerce el tumor sobre las estructuras vecinas ano-recto: invasión o infiltración de estos órganos, obstrucción intestinal y rectorragias, en la vulva: invasión del epitelio uretral y obstrucción de esta, infección urinaria y sangramiento. Invasión al epitelio vaginal originando flujos purulentos y luego Genitorragias con manifestaciones de obstrucción vaginal. **b)** formación tumoral localizada en el o los labios mayores de la vulva, de forma alargada, cubierto de piel sana a menos que se erosione por el rascado originado por las molestias que pueda determinar, de consistencia firme, que puede ocupar parte del labio o su compromiso es completo. A diferencia de la forma habitual Exofítica de presentación del RMS, este se presenta como un tumor circunscripto con piel sana. Las manifestaciones sintomáticas son las molestias por el tumor y sensación de ocupación de espacio, escoriaciones, ulceración e infección de la piel del tumor secundario al rascado.

El RMS de localización Vaginal es la forma más común de presentación del rabdomiosarcoma en el sistema genital y en el grupo etario de niñas menores de 5 años, Expresa su forma típica exofítica en la luz del canal vaginal y en la medida que aumenta su crecimiento en sentido descendente, hace su aparición en el orificio del himen y en el introito vulvar con su forma de racimo de uvas de color vino oscuro. Adicionalmente, se presenta secreción genital fétida, inicialmente serohemática de color oscuro, hasta hacerse francamente hemorrágica. En el caso de existir necrosis parcial del tumor, se pueden originar desprendimientos parciales de tejido necrótico que son observados por la madre en la ropa interior de la niña, por lo general, asintomáticos en sus inicios y luego cuando el tumor se exterioriza, se presenta con signos de ocupación de espacio e inflamación de la mucosa vulvar.

El RMS del cuello uterino es la localización más frecuente en las adolescentes, su curso es asintomático en un principio presentando flujos oscuros, luego sanguinolentos y finalmente hemorrágico. Su implantación es en la submucosa cervical y de acuerdo con su crecimiento caudal van ocupando espacio en el canal vaginal hasta llegar al orificio del himen, si no reciben atención médica oportuna. Su forma de presentación es la de un pólipo de color oscuro con pedículo de extensión variable que facilita su descenso. Su diagnóstico en el inicio se realiza al tratar una paciente que no mejora de su vulvovaginitis y se le practica una VAGINOSCOPIA que permite visualizar el pólipo Exofítico en el cuello uterino, al cual se le practica biopsia para hacer el diagnóstico histopatológico del tejido obtenido.

El RMS del cuerpo Uterino es menos frecuente. Se presenta bajo dos formas, que se expresan como tumor pelviano: **a)** Forma polipoide con la característica anatómica de la

forma exofítica de la submucosa uterina, que puede llenar la cavidad uterina dando manifestaciones clínicas de acuerdo a la edad de su presentación: en pre-puberal de flujos genitales, sangramientos y aumento de volumen del útero, en púberes a las manifestaciones anteriores se suma metrorragias b) Forma parenquimatosa, que se traduce como tumor pelviano en la medida de su crecimiento y sus consecuencias son trastornos menstruales en las adolescentes.

Diagnóstico diferencial del rhabdomyosarcoma genital por su localización.

- Perineal

- a) Tumor de gran tamaño que engloba el periné que puede confundirse con un Tumor del Seno Endodérmico, Teratomas, Mielomeningoceles sacros y condilomatosis, entre otros.
- b) Localización en Labio Mayor que debe diferenciarse de Lipomas, Myoblastomas, Tumor de las Células Granulosas, Hemangiomas Cavernosos con piel sana, Hidrocele (Quiste de Nuck), Hernia Inguino-labial conteniendo gónada (ovario) y Quiste dermoide.-.

- Vaginal con Tumor del Seno Endodérmico, Hemangioma vaginal, Pólipos, Quistes remanentes del conducto paramesonefricos, etc.

- Cervical con Pólipos Mesonefricos, Papilomas virales y Hemangiomas etc..

- Uterina con Sarcomas NRSTS, Miomas etc..

Conducta de estudio en el diagnóstico del rhabdomyosarcoma.

El estudio de la paciente con un tumor en su área genital tiene como finalidad tener el diagnóstico y subtipo histológico del tumor, extensión de la enfermedad primaria a tejidos vecinos, condición de los ganglios linfáticos regionales y presencia o ausencia de enfermedad a distancia^{1,2,8,9,10}.

- Historia clínica con interrogatorio acucioso personal y familiar, existencia de alteraciones genéticas o síndromes familiares. Examen físico general y muy especial examen del área ginecológica afectada y toma de muestras en caso de secreciones o expulsión de tejido espontáneo por genitales para estudios específicos (bacteriológico e histológico).

- Laboratorio general y genético.

- Ultrasonido abdomino pélvico.

- Imagenología:

- Rx de tórax para descarte de existencia o no de metástasis pulmonar.

- Tomografía (TAC) en caso de existencia de nódulos pulmonares para medir sus diámetros. Nódulos múltiples menores de 5 mm o único entre 5 y 10 mm.
 - Tomografía pélvica.
 - Resonancia magnética cerebral en caso de sospecha de metástasis.
- Exploración Endoscópica: Vaginoscopia, Vaginohisteroscopia, Uretrocistoscopia,
 - Estudios de Rx contrastados: Uretrocistografía Miccional, Urografía de Eliminación.
 - Estudio Molecular
 - Estudio Genético,
 - Evaluación de ganglios: inguinales y pélvicos por TAC, IRM con imágenes transversales y Tomografía con emisión de positrones (TEP).

Evaluación, biopsia del tumor y ganglios linfáticos^{11,12,13}.

Existen tres técnicas de evaluación por: **a)** aguja fina no es la más recomendada por la cantidad de tejido que pueda obtener **b)** aguja gruesa es la más útil que aporta buena cantidad de tejido y de fácil ejecutoria. En casos de dificultad técnica se puede guiar la maniobra de punción por ultrasonido **c)** biopsia por incisión quirúrgica, una pequeña cirugía que no debe dañar la anatomía del tumor. Las condiciones que se deben tener en cuenta al realizar la biopsia son: la no formación de hematoma en el espesor del tumor, la toma con aguja gruesa debe realizarse en diferentes puntos del tumor y con toma de suficiente tejido, en los casos de realizarla por incisión no se debe alterar la anatomía del tumor que pueda dañar la ejecutoria quirúrgica definitiva, sangramiento, material biopsiado insuficiente. En casos de dificultad técnica para la ejecutoria de la biopsia se puede ayudar orientada por US o Imagenología.

El compromiso ganglionar positivo en el momento del diagnóstico oscila en un 23 % de las pacientes portadoras de RMS genital y esto está relacionado con un pronóstico regular. La evaluación clínica o por Imagenología se debe realizar antes del tratamiento quirúrgico. La Estadificación del TNM actualizada define el compromiso ganglionar clínico positivo cuando el ganglio es superior a 1 cm, sin embargo, actualmente se recomienda que todo ganglio visible y aumentado de tamaño debe ser biopsiado. El compromiso ganglionar puede presentarse en varios sitios de la red linfática inguino abdominal (retroperitoneales) en porcentaje de un 40 % de positividad para la localización genital, en cambio las niñas con enfermedad en sitios no pélvicos como el área perineal presentan una frecuencia intermedia de compromiso ganglionar. La cantidad de tejido obtenido debe ser suficiente para los siguientes estudios: Histopatológicos, clasificación del Subtipo, estudios Inmuno citoquímicos, microscopia óptica y electrónica, citogenética, hibridación y patología molecular. La diseminación del tumor se puede realizar por: a) extensión local que implica la infiltración de los tejidos

vecinos, b) extensión regional a ganglios, c) diseminación por vía sanguínea o linfática. La metástasis se reconoce en 1 por cada 5 pacientes.

El estudio de investigación de la metástasis se realiza con el uso de la Imagenología de partes blandas y óseas con apoyo de biopsia por aspiración de médula ósea cuando sea requerida. La micro metástasis se investiga con la Tomografía por emisión de positrones. Los sitios de mayor ocurrencia de metástasis son: tejido pulmonar, tejido óseo y cráneo.

Test de confirmación de la biopsia.

La identificación histológica típica del rhabdomyosarcoma es la evidencia demostrable de su origen muscular, el miofibroblasto sea por su aspecto microscópico o por su patrón de tinción inmunotinción (inmunohistoquímica). Las pruebas de confirmación empleadas son:

Inmunohistoquímica: Técnica de reacción química que tiñe diferentes estructuras de la célula tumoral, que habitualmente se tiñen y se definen como positiva la prueba. Los marcadores utilizados son la desmina y la mioquina, la positividad de esta última es fidedigna para el diagnóstico de rhabdomyosarcoma.

La prueba de diagnóstico molecular es de un nivel más avanzado de confirmación y aunque la etiología del rhabdomyosarcoma no es conocida, se tiene un conocimiento más amplio sobre los cambios genéticos que ocurren cuando una célula normal se transforma en célula cancerosa. Un hecho de señalar que en la totalidad de los casos de rhabdomyosarcoma puede encontrarse y sólo en las células tumorales, unas anomalías que provocan una sobre dosis de un gen de gran trascendencia en el crecimiento de las células musculares normales. Los pacientes con rhabdomyosarcoma clásico muestran formas características de evidencia de una sobre exposición del gen IGF-II, localizado en el brazo corto del cromosoma 11. Se piensa que es el resultado de la pérdida del alelo materno y de la duplicación del alelo paterno, que determinan que la expresión de las dos copias de este gen llevaría a un efecto de sobredosis, en la que el exceso de IGF-II produciría un efecto constante de inducción a la proliferación, que permitirá a la célula muscular preneoplásica crecer en forma incontrolable, sin morir. En resumen el fenómeno resulta en una sobredosificación de un gen promotor de crecimiento denominado Factor de Crecimiento Análogo a la insulina tipo II (IGF-II) que se localiza en el cromosoma 11.

Factores predisponentes.

La mayoría de los Rhabdomyosarcomas en el niño se presentan de forma esporádica sin ningún factor de predisposición identificado. Los factores predisponentes notificados para el RMS son^{14,15,16}:

Factores Genéticos:

- Síndrome de susceptibilidad a cáncer de Li-Fraumeni con mutación genética
- Síndrome de DICERA.

- Neurofibromatosis Tipo I (NFI).
- Síndrome de Costello con mutación genética en HRAS.
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann.
- Síndrome de Noonan.

Factores Intrínsecos al paciente: Peso y talla alta que no guarda relación con la edad gestacional. Los pacientes con una variante de predisposición al nacer, tienden a ser más jóvenes en el momento del diagnóstico. El 40 % de las variantes genéticas se identifican en menores de 3 años.

Factores pronósticos.

El RMS suele ser curable en los pacientes con enfermedad localizada que reciben una terapia de tipo multimodal, con una supervivencia de más del 70 % que puede llegar a un 90 % a los 5 años del diagnóstico, con una tasa de episodios tardíos a 10 años del 9 %. Las recaídas son más frecuentes en los pacientes con enfermedad irreseccable, tumor localizado en sitio desfavorable en el momento del diagnóstico o la presencia de enfermedad metastásica^{17,18,19}. Se relaciona con:

Edad: Mejor pronóstico en las pacientes de más de 1 año a 11 años.

Localización; Sitio favorable: el sistema genital: labio mayor, vagina y cuello uterino.

Tamaño del tumor: mejor pronóstico menores de 5 cm.

Resecabilidad: La no existencia de tejido residual.

Subtipo histológico: Embrionario clásico.

Estado de las fusiones génicas negativas en: PAX3:: FOXO1 o PAX7:: FOXO1.

Metástasis: Ausencia de metástasis en el momento del diagnóstico.

Citohistoquímica y molecular del tumor.

Estudio genético del tejido.

Alteraciones genómicas del rhabdomyosarcoma²⁰.

Rhabdomyosarcoma embrionario: pérdida de heterocigosis en 11 p15 y por una alta frecuencia de mutaciones en genes de la vía RAS.

Rhabdomyosarcoma alveolar: fusiones génicas que comprenden a FOXO1 con PAX3 o PAX7 para RMS positivo para fusiones FOXO1.

Rhabdomyosarcomas fusiformes: Mutaciones en MVOD1 en pacientes de edad avanzada y por reordenamiento de los genes VGU2 y NCOA2 en niños pequeños.

Rabdomiosarcoma pleomórfico: cariotipo complejo con cambios numéricos y estructurales que son indistinguibles de los cariotipos de los sarcomas pleomórficos indiferenciados.

La Estadificación del Rabdomiosarcoma del área urogenital comprende:

Sistema de Estadificación

Sistema de Agrupamiento

Grupo de Riesgo

- El sistema de estadificación^{21,22} se basa en los siguientes parámetros: la categoría de ser de localización favorable: genital, el tamaño menor o mayor a 5 cm, diseminación a los ganglios linfáticos regionales y enfermedad metastásica. Mejor pronóstico menores de 5 cm, localización vaginal o perineal en labios mayores, no invasión ganglionar. El Estadio I comprende un tumor de cualquier tamaño con o sin diseminación a ganglios linfáticos y de localización favorable en el área genital. El Estadio II-A y II-B son las formas de presentación más frecuente del RMS embrionario clásico en las niñas. Se pueden observar casos más avanzados Estadio III y IV en la ubicación perineal gigante y en los casos de metástasis pulmonar o en otros sitios.

- El sistema de Agrupamiento se fundamenta en: A- si el tumor fue extirpado en forma completa y B- si el tumor se diseminó a otros tejidos.

Grupo I: La extirpación del tumor fue completa. Bordes del tejido vecino libre de enfermedad microscópica.

Grupo II: se subdivide en: II A-Tumor extirpado por cirugía. Presencia de células cancerosas en bordes vecinos del tumor.

II B-Tumor se diseminó a los ganglios linfáticos vecinos. Se extirpó el tumor y los ganglios linfáticos invadidos.

II C-Tumor se diseminó a los ganglios linfáticos vecinos. Se extirpó el tumor y los ganglios linfáticos. Eventualidades a- los márgenes vecinos al tumor contienen células cancerosas y b- los ganglios linfáticos lejanos del tumor contienen células cancerosas.

Grupo III: el tumor fue extirpado parcialmente. Tumor macroscópico presente.

Grupo IV: tumor diseminado a tejidos distantes al momento del diagnóstico. Comprobación por Imagenología y/o citología de líquidos de derrame en tejido o cavidades invadidas-

- **Grupo de Riesgo:** Favorable: el sistema urogenital.

Desfavorable: en los otros sistemas del cuerpo.

En base al grupo de riesgo el RMS urogenital puede ser agrupado en:

RMS de Riesgo Bajo Genital por: localización favorable vagina, útero y periné.

Puede quedar tumor regional Macro o Microscópico. Invasión de ganglios vecinos o Regionales.

RMS de Riesgo Intermedio y Riesgo Alto: son mucho menos frecuente en el área genital, la excepción sería la Perineal y el subtipo alveolar.

Tratamiento multidisciplinario.

El tratamiento del RMS del Área genital de la Niña y Adolescente requiere de la integración de un número importante de Especialistas de alta calificación en su área de trabajo en que actúan^{22,23,7}, dada la alta especificidad de los tratamientos quimioterápicos con nuevas drogas, las técnicas de dosificación de la radioterapia e instrumentos de última generación a su alcance y dominio, los laboratorios de estudios especiales en histocitoquímica, genética molecular, pediatras, psicólogos, anestesiólogos y personal médico que estudia en laboratorios especiales la innovación de nuevas drogas, vacunas y terapia con inhibidores. En fin un Equipo Multidisciplinario de Especialistas en esta área.

La integración del tratamiento está conformada por los: Tratamiento Quirúrgico, Quimioterapia y Radioterapia que son las bases fundamentales de la conducción de estos pacientes, aunque hoy en día se están realizando nuevas innovaciones de tratamiento, unos de forma experimental y otros en proceso de formalización de estos (Inmunoterapia y Terapia Dirigida).

Tratamiento Quirúrgico.

Su fin es eliminar por completo el tumor o la mayor cantidad de tejido tumoral, dentro de las posibilidades de técnica quirúrgica^{22,23,24,25,26,27} y depende de:

Sitio de localización asequible para su excéresis.

Tamaño del tumor que permita su exceresis total o parcial.

Resección del tumor viable con margen de tejido vecino sano.

No causar Iatrogenia Quirúrgica al dañar o comprometer la función del órgano

afectado. Ejemplo, Periné: ano – vulva con las estructuras anatómicas que engloba.

En el caso contrario de NO poder realizar la extirpación completa del tumor por dificultades técnicas, proceder de la siguiente manera:

Una resección parcial permitida, biopsia ganglionar y complementar con Terapia Adyuvante: quimioterapia y radioterapia de haz externo y/o radioterapia de haz interno Braquiterapia.

En los casos de RMS uterino (cuerpo y cuello) la cirugía endoscópica instrumental quirúrgica juega un papel importante en la conducción del diagnóstico inicial y luego en el tratamiento quirúrgico en forma eficaz de ser posible, ya sea por vía vaginal o abdominal laparoscópica.

Quimioterapia.

La quimioterapia es el componente bioquímico prioritario y fundamental en el tratamiento del RMS genital^{28,29,30}. Toda niña y adolescente con este tumor debe recibir su quimioterapia neo adyuvante. Su finalidad es la de interrumpir la formación de nuevas células cancerosas, ya sea por la destrucción de estas o la de impedir su multiplicación, en consecuencia, evitar las recidivas de la neoplasia. Puede ser empleada como tratamiento inicial una vez conocido el diagnóstico histopatológico en los casos de tumores de tamaño moderado con la finalidad de reducir en lo posible el tamaño del tumor, facilitar su excéresis quirúrgica y la conservación de la mayor cantidad de tejido funcional o en aquellas situaciones que por su ubicación en sitios desfavorables, la cirugía no es asequible técnicamente y pone en riesgo la función del órgano incriminado.

El tratamiento el RMS puede ser dividido en procedimientos terapéuticos antes y después del año 1975, gracias a los trabajos del Dr. Ortega y cols. Antes del estudio del IRS I, el tratamiento de elección para el RMS genital de ubicación vaginal o uterina era la cirugía radical con o sin radioterapia adyuvante. Desde el año 1975 ninguna excéresis pélvica primaria se efectúa para tumores vaginales y a partir de 1976 ninguna vaginectomía o histerectomía primaria se efectúa por un tumor vaginal o uterino, siendo utilizado el régimen de quimioterapia primaria o quimioterapia más radioterapia. Hoy en día el régimen de tratamiento se rige por los protocolos diseñados por los grupos de estudio de IRS IV y el IRS V. Con el empleo de una terapia multidisciplinaria con las drogas actuales se logra el control local del tumor en un 85 % de los casos tratados.

El tratamiento quimioterapéutico adyuvante es programado y dirigido por el Especialista en el área de la quimioterapia, se fundamenta en los estudios y conclusiones de los grupos de estudio de IRS IV e IRS V que dan orígenes a protocolos diseñados según los

Grupos o Tipos de: Riesgo Bajo—Riesgo Intermedio—Riesgo Alto.

Protocolo para paciente de Riesgo Bajo, se utiliza el Protocolo D9602 que consiste en aproximadamente once (11) meses de tratamiento quimioterapéutico adyuvante, bien con la variante **A.-** Con dos fármacos Vincristina y Dactinomicina (VA), con o sin radioterapia o con **B.-** con tres fármacos Vincristina, Dactinomicina y Ciclofosfamida (VAC), con radioterapia adicional para la totalidad de los pacientes.

Protocolo para pacientes de Riesgo Intermedio se utiliza el Protocolo D9308 que consiste en el suministro de quimioterapia adyuvante aplicada de forma aleatoria, el tipo

A.- 14 ciclos de VAC o tipo **B.-** 8 ciclos de VAC, alternando con 6 ciclos Vincristina, añadiendo Topotecan y Ciclofosfamida. Complementar con Radioterapia.

Protocolo para pacientes de Riesgo Alto, que consiste en una "ventana fase II" desarrollada en el Laboratorio Houghton del Centro de Investigación Infantil del St, Jude, que consiste en la administración de Irinotecan según el esquema diariamente x5 o x2 bien como fármaco único o en combinación con Vincristina, seguido de 8 ciclos de VAC. Cuatro (4) ciclos de Vincristina e Irinotecan para las pacientes que respondan al Irinotecan o doce (12) ciclos de Quimioterapia con VAC para las pacientes que no responden al Irinotecan.

Observación: en las niñas menores de 1 años las dosis de Quimioterapia se reducen casi al 50 % de la dosis que sería empleada, por los efectos tóxicos de las drogas y la radioterapia no se utiliza por lo general, por los daños de irradiación sobre los tejidos vecinos del cuerpo de la niña. En los adultos las dosificaciones se hacen en base a la superficie corporal, lo cual no es aplicable al niño pequeño.

Radioterapia.

La base de la radioterapia se fundamenta en la utilización de los rayos X, de alta energía u otros tipos de radiación, para destruir las células cancerosas o impedir su multiplicación^{28,29,31,32}.

Es utilizada como tratamiento complementario de los casos de RMS localizados en el Área Genital que están incluidos especialmente en los grupos III y IV, al igual que los pacientes con rabdomiosarcoma alveolar grupo I, cuyo tumor ha sido resecado en su totalidad antes del inicio de la quimioterapia. Se ha sugerido el uso de la radioterapia en pacientes con rabdomiosarcoma grupo II y III para incrementar al máximo las posibilidades de curación. Las niñas con RMS genital en las cuales la cirugía conservadora inicial, que en el buen sentido es la conducta lógica, pueden con frecuencia ser controladas mediante biopsias seriadas, comenzando 12 semanas posteriores al tratamiento con quimioterapia, sin radioterapia adicional.

En grupos cooperativos europeos que tratan a niñas con rabdomiosarcomas han intentado reducir y hasta suprimir por completo la indicación de radiaciones en niñas muy pequeñas o en aquellas cuyos tumores han desaparecido por completo después culminada la quimioterapia o que la cirugía eliminó el tumor macroscópico antes del inicio de la quimioterapia.

Hay dos tipos de Radioterapia:

a.- Radioterapia Externa, la cual se caracteriza por enviar la radiación desde el exterior al sitio de ubicación del tumor. Su requisito fundamental es semejante al de la cirugía, evitar dañar los tejidos circunvecinos del tumor. Tiene varios tipos de máquinas de radioterapia que utilizan la computadora que conforma los campos de irradiación con cambios de rotación del cuerpo para un dibujo tridimensional del área afectada.

- Conformada. Usa computadoras para crear una imagen tridimensional(3D) del tumor. Ajusta los haces de radiación a la forma del tumor. Permite dosis altas de radiación con menor daño a los tejidos vecinos.

- Radioterapia de Intensidad modulada (RTIM).

- Arco Terapia Volumétrica Modulada (VMAT).

- Radioterapia Corporal Estereostática

- Radioterapia con Haz de Protones.

b- Radioterapia Interna. Utiliza una sustancia sellada en agujas, semillas, alambres o catéter que se colocan directamente en el tumor o en el tejido muy próximo a él. Es la Radioterapia de elección en el caso de RMS Vaginal y uterino sino es posible su resección.

Otras modalidades de posibles formas de Tratamiento.

Se encuentran en estudio nuevos ensayos, programas y proyectos de modalidades de tratamiento para el RMS en el área o campo^{33,34,35} de la:

- Genética Un hecho de señalar y de investigación que en la totalidad de los casos de rbdomyosarcoma puede encontrarse y sólo en las células tumorales, unas anomalías que provocan una sobre dosis de un gen de gran trascendencia en el crecimiento de las células musculares normales. Los pacientes con rbdomyosarcoma clásico muestran formas características de evidencia de una sobre exposición del gen IGF-II, localizado en el brazo corto del cromosoma 11. Se piensa que es el resultado de la pérdida del alelo materno y de la duplicación del alelo paterno, que determinan la expresión de dos copias de este gen, que llevaría a un efecto de sobredosis, en la que el exceso de IGT-II produciría un efecto constante de inducción a la proliferación, que permitirá a la célula muscular pre neoplásica crecer en forma incontrolable, sin morir. En resumen, el fenómeno resulta en una sobredosificación de un gen promotor de crecimiento denominado Factor de Crecimiento Análogo a la insulina tipo II (IGF-II) que se localiza en el cromosoma 11.

- Inmunoterapia. Utilizando como base de la investigación, el SISTEMA INMUNITARIO DEL PACIENTE para combatir el cáncer. Se utilizan sustancias elaboradas por el cuerpo o en el laboratorio con el fin de impulsar, dirigir o restaurar las defensas naturales del paciente. Es un tipo de tratamiento de TERAPIA BIOLOGICA

- Terapia Vacunal en proceso de desarrollo e implementación.

- Terapia Dirigida. Utilizan medicamentos u otras sustancias con el fin de identificar y atacar células cancerosas específicas y causar el menor daño sobre los tejidos normales. Ejemplo:

- Los Inhibidores de mTOR. Que bloquean las proteínas que ayudan a las células a multiplicarse y a sobrevivir (RMS recidivante).

- Los Inhibidores de la Tirosina- Kinasa que bloquea las señales que las células cancerosas necesitan para formarse y multiplicarse.

Cirugía de rescate.

Algunas niñas con rhabdomyosarcomas podrían ser reintervenidas mediante cirugía de rescate^{36,37}, una vez que el tumor se haya reducido de tamaño, después de la implementación de la quimioterapia. Los motivos que inducen este procedimiento son:

- Intento de suprimir el uso de la radioterapia.
- Permitir el uso de dosis de radiación postquirúrgica de más bajo nivel desde el punto de vista clínico
- Maximizar la probabilidad de que la radioterapia postquirúrgica actúe con mayor efectividad.

Se puede observar casos en los cuales la radioterapia no logra la destrucción del tumor por evaluación radiológica. En estos casos, es necesaria la cirugía para reseca el tumor residual y evitar la reaparición del tumor en su sitio primario.

Neoplasia secundaria.

El desarrollo de una segunda neoplasia maligna³⁹ es la complicación tardía más grave del tratamiento del cáncer y en especial del rhabdomyosarcoma. El uso de la radio y quimioterapia pueden conllevar a una segunda neoplasia maligna.

El uso de la quimioterapia: puede conducir a una Leucemia con un porcentaje bajo de incidencia del 1 al 2 %. Su aparición está al cabo de los 4 años después del tratamiento. El uso de la radioterapia: Puede conducir a un Sarcoma de localización en huesos y de partes blandas. Su porcentaje de presentación es del 5 % a los 20 años y aparece después de 5 años de culminada la radioterapia.

Supervivencia.

La supervivencia post recaída en la mayoría de las pacientes con rhabdomyosarcomas recidivante es desalentadora, el 95 % de las recaídas tienen lugar dentro de los 3 años posteriores al tratamiento^{40,41}. Existe un pequeño grupo de riesgo favorable, el 20 % de las pacientes con recaídas del tumor, cuya supervivencia a los 5 años es del 50 %; la mitad de las pacientes con recurrencia del tumor fallecen por su enfermedad dentro del primer año después de la aparición de la recidiva y el 90 % después de esta.

Con el avance del conocimiento de la biología básica del RMS se viene desarrollando el diseño de tratamientos novedosos fundamentados en la dependencia del RMS del IGF-II, se están desarrollando nuevos fármacos que actúan bloqueando la interacción entre el IGF-II y el receptor del IGF-I, como la secuencia de efectos biológicos en cascada que se originan tras la unión de IGF-II a su receptor. No están disponibles para uso clínico. Dada la presencia de gen específico de célula tumoral, derivada de una traslocación en

los casos de RMS alveolar, existe la posibilidad de utilizar terapias inmunológicas que reconozcan y destruyan aquellas células que albergan el gen anormal.

Bibliografía.

Sitios web consultados:

Nacional Cancer Institute.gov: <https://www.cancer.gov-español-tipos-pacientes>.

On olik. <https://es.oncolik.org-naci-pqid-cdr0000256686>.

MSD Manuals: [https:// www. Msdmanuals.com-cancer-pediátricos](https://www.Msdmanuals.com-cancer-pediátricos)

American Cancer Society. <https://www.cancer.org.gov-tretamiento>- según-la-etapa

- 1-. Ha Duong JH, Martin AA, Skapek SX, Sarcomas. *Pediatric Clin North Am* 62 (1):1979-200. 2015.
- 2-. National Cancer Institute: NCCR Explorer: An interactive website for NCCR cancer statistics, Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available Online: [https:// nccr explorer. ccdi. cancer.gov7](https://nccr-explorer.ccdi.cancer.gov7). last accessed May 19, 2023.
- 3-. Don W, Faswce TT: *Tratado de Histología*. Par 297.306. Duodécima Edición 2006. Editorial Interamericana. Mc Graw- Hill, N. Y.
- 4-. Arnpold MA, Anderson JR, Gastier- Foster JM, et al: Histology, Fusion status and outcome in Alveolar rhabdomyosarcoma with low- risk clinical feature. A report from the children´s oncology Group. *Pediatric Blood Cancer* 63 (4): 634-9 216.
- 5-. Rudzinski ER, Anderson JR, Hawkins DS, et al: The World Health Organization Classification of Skeletal Muscle Tumors Pediatric Rhabdomyosarcoma: A report from the Children´s Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med* 139 (10) 1281-7, 2015.
- 6-. WHO Classification of Tumors. Editorial Board: WHO Classification of Tumors Volume 3. Soft Tissue and Bone Tumorous 5 th Ed., IARC Press 2020
- 7-. Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, et al: Trends in Childhood rhabdomyosarcomas incidence and survival in United Estatate 1975 - 2015, *Cancer* 115 (189): 4218-26. 2009
- 8-. Malenpati S, Rodberg Da, Donaldson SS, et al: rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year: A report from the Children´s Oncology Group: *Cancer* 117 (15): 3492-501, 2011.
- 9-. Van Goal JC, Van Der Graaf WT, Rikhot B, et al: The impact of age on outcome of embryonal and alveolar rhabdomyosarcomas patients. A multicenter study *Cancer Res* (16): 4485-97, 2012.
- 10-.Streby KA, Ruymann FB, Whiteside S, et al: Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adults: 25 years review at National Children´s Hospital. *J. Adolescent Young Adult Oncol* 1(4): 164-167. 2012.
- 11-.Qualman SJ, Parnam DM, Brantan PA, et al: Protocol for the examination of specimens from patient´s children and young adults with rhabdomyosarcoma. *Archives of Pathology and laboratory Medicine* 127: 1290- 7. 2003.
- 12-.Alcorn KM, Deans KJ, Congeni A, et al: Sentinel Lymph node biopsy in pediatric soft tissue Sarcoma patients: utility and concordance with imaging. *J. Pediatric Surg.* 48 (9) 1903- 06, 2013.
- 13-. Wagner LM, Krener N, Gelfand MD. Et al: Detection of lymph node metastases in pediatric and adolescent: sentinel lymph node biopsy versus fludeoxyglucose positron emission tomography imaging- A prospective trial *Cancer* 123 (1): 155-60, 2017.
- 14-. Li FP, Fraumeni JF: Rhabdomyosarcoma in Children: Epidemiologic Study and Identification of familial Cancer Syndrome. *J Natl Cancer Inst* 43 (6) 1365-73 1969.
- 15-. De Baun MR, Tucker MA: Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith- Wiedemann Syndrome Registry, *J. Pediatric* 122 (3 pt 1): 398-400 1998.
- 16-. Gripp KW: Tumor predisposition in Costello Syndrome, *Am J Med genet Semin Med Genet* 137 (1): 72.77 2005.
- 17-. Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS.et al: Prognosis in Children with Rhabdomyosarcoma: A report of the intergroup rhabdomyosarcoma studies II and I. Intergroup rhabdomyosarcoma committee, *J Clin Oncol* 8(3): 443-52 1990.

- 18-. Ferrari A, Miceli R, Meazza C, et al: Soft tissue sarcoma of Childhood and adolescent, the prognostic role of tumor size in relation to patient body size. *J Clin Oncol* 27(3): 371-6, 2009.
- 19-. Rodeberg DA, Garcia-Henriquez N, Lyden ER, et al: Prognostic significance and tumor biology of regional lymph node disease in patients with rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 29 (10): 1304-11, 2011.
- 20-. Li H, Sisaudiya SD, Martin-Giacalone BA, et al: Germline Cancer Predisposition. Variants in Pediatric Rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 113(7): 875-83, 1990.
- 21-. Crane JM, Xue W, Qumseya A, et al: Clinical group and modified TNM stage for Rhabdomyosarcoma: A review from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood Cancer* 69 (6): 29644, 2022.
- 22-. Desgupta R, Fuchs L, Rodeberg D, et al: Rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatric Surg* 25 (5): 275-283, 2016.
- 23-. Cecchetto G, Bisagno G, Treuner L, et al: Role of surgery for nonmetastatic rhabdomyosarcoma, A report from the Italian and German Soft Tissue Cooperative Group Studies. *Cancer* 2003 97: 1974-1980 2003.
- 24-. Slater O, Gains JE, Kelsey AM, et al: Localized rhabdomyosarcoma in infants minor 12 months and Young Children (12-36 months of age) treated on the Eo SSG RM 2005 study *Eur. J Cancer* 160: 206- 214, 2022
- 25-. Lovutz TB, Chi YY, Li M, et al: Benefit of delayed primary excision in rhabdomyosarcoma: A report from Children's Oncology Group. *Cancer* 127 (2): 275-283, 2021.
- 26-. Ferrari A, Chisholm CJ, Jenny M, et al: Adolescent and young adults with rhabdomyosarcoma treated in the European Pediatric Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) protocols: A cohort study, *Lancet Child Adolesc Health* 6 (8): 545-554, 2022.
- 27-. Slater O, Gains JE, Kelsey AM, et al: Localized rhabdomyosarcoma in infants minor 12 months and young children (12-36 months of age) treated on the Ep SSG RMS 2005 Study *Eur J Cancer* 160: 206-214, 2022.
- 28-. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al: Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and III. *Journal Clinical Oncology* 17: 3468-3475, 1999.
- 29-. Ferrari A, Miceli R, Meazza C, et al. Comparison of the prognosis value of assessing tumor diameter versus tumor volume at diagnosis on in response to initial chemotherapy in rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 28(8): 1322-8, 2010.
- 30-. Walterhouse DO, Pappo AS, Meza R, et al: shorter duration therapy using vincristine, dactinomycin rhabdomyosarcomas and lower dose cyclophosphamide with or without radiotherapy for patients with newly diagnosed low risk: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committees of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 32 (31):34547-52, 2014.
- 31-. Wolden SI, La TH, Laquaglia MP, et al: Long term results of three dimensional conformal radiation therapy for patients with rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 97: 179 85, 2003.
- 32-. Harrison DJ, Chi YY, Tian J, et al: Metabolic by 18 F fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography does not predict outcome in patients with intermediate or high risk rhabdomyosarcoma. A report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee, *Cancer* 10 (3): 857-66, 2021.
- 33-. Kelebis T, Tsokos M, Helmn LS, et al: In vivo treatment rhabdomyosarcoma with antibody against IGF-I receptor suppresses growth of human rhabdomyosarcoma and down regulates p34 cdc-2, *Cancer Research* 54 5531 1994.
- 34-. Schmidt W, Schweighoffer T, Herbse E, et al: Cancer Vaccines: The Interleukin 2 dosages effect. *Proceeding of the National Academy of Sciences of United States of America* 92: 471, 1995.
- 35-. Maloney EK, Mc Lang H, Lin JL, Dagdinegian A, et al: Anti- insulin like growth factor I receptor antibody is potent inhibitor of cancer cell proliferation. *Cancer Research* 63: 5073 83, 2003.
- 36-. Hays JM, Lawrence WJ, Wha Rqan, et al: Primary reexcision for patients with microscopic residual tumor following initial excision of sarcoma. *Journal of Pediatric Surgery* 24: 5-0, 1989
- 37-. Hays DM, Ramey RB, Crist WM, et al Secondary surgical procedures to evaluate primary tumor status in patients with chemotherapy responsive stage III and IV sarcoma: A report from the intergroup rhabdomyosarcoma study. *Journal of Pediatric Surgery* 25: 1100-1105, 1990.
- 38-. Heyn R, Harberien V, Newton WA, et al: Second malignant neoplasms in children stated for rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 11: 262, 1993
- 39-. Kuttlesch JF, Wexler LH, Marcus RB, et al: Second malignancies after Edwing's Sarcoma: Radiation dose dependency of secondary sarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 14: 2818-2825, 1996.

- 40-. Sung L, Anderson JR, Donaldson SS, et al: Late events occurring five years or more after successful therapy for childhood rhabdomyosarcoma: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Cancer* 117(15):3493-501, 2011.
- 41-. Lautz TB, ChiYY, Tian J, et al: Relationship between tumor response at therapy completion and prognosis in patients with Group III rhabdomyosarcoma: A report from