

Resultados del tratamiento de niños con tumores mesenquimales malignos según protocolos de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP)

J. López Pérez, C. Melero Moreno, J.L. Vivanco Martínez, M.J. Torres Valdivieso, E. Cela de Julián

Resumen. Se presentan los resultados obtenidos en 28 niños diagnosticados de tumor mesenquimal maligno (TMM), en la unidad de Hemato-Oncología Pediátrica de nuestro Centro, desde Abril de 1981, hasta Junio de 1994 y que fueron tratados según los sucesivos protocolos de la SIOP, cuyo objetivo es el de curar con mínimas secuelas. Los primeros 4 pacientes con rhabdomyosarcoma (RMS), fueron tratados de acuerdo a MMT-SIOP 75, los siguientes 9 niños, también diagnosticados de RMS, recibieron tratamiento según MMT-SIOP 84 y en el mismo período, un caso de sarcoma sinovial (SS), se trató sólo con cirugía. Los últimos 14 enfermos han sido incluidos en el protocolo actual, iniciado en el año 1989, de los cuales, 11 fueron RMS y los 3 restantes SS. La supervivencia global (S) y la supervivencia libre de incidencias (SLI) a los 5 años, son de 58% y 36% respectivamente. La toxicidad, nunca ha sido severa, aunque ha progresado en número e importancia, en cada uno de los protocolos. Concluyendo, que nuestros resultados son similares a los del conjunto de pacientes que han sido tratados con protocolos SIOP.

An Esp Pediatr 1996;44:557-560.

Palabras clave: Tumores mesenquimales malignos; Rhabdomyosarcoma; Sarcoma sinovial; Tratamiento.

RESULTS OF THE TREATMENT OF CHILDREN WITH MALIGNANT MESENCHYMAL TUMORS FOLLOWING SIOP PROTOCOLS

Abstract. Objective: To evaluate the SIOP protocols in the treatment of mesenchymal tumors. *Patients and methods:* We present the results obtained in 28 children diagnosed at a single pediatric hematology-oncology unit of having malignant mesenchymal tumors. These diagnoses were made between April 1981 and June 1994 and the children were treated following the consecutive SIOP protocols which have the objective of curing the disease with minimal sequelae. The first four patients with rhabdomyosarcoma were treated with MMT-SIOP 75, the next 9 children, also diagnosed with rhabdomyosarcoma, were treated with MMT-SIOP 84. During the same period of time, there was a case of synovial sarcoma treated only with surgical excision. The last 14 patients were included in the current protocol, initiated in 1989. Eleven of these patients had rhabdomyosarcoma and 3 synovial sarcoma. *Results:* Overall survival and event-free survival at 5 years were 58% and 36%, respectively. Toxicity never was an important factor, although it was increasingly frequent and severe as protocols evolved. *Conclusions:* We conclude that our results are similar to those obtained in patients treated with SIOP protocols.

Key words: Malignant mesenchymal tumors Rhabdomyosarcoma. Synovial sarcoma. Treatment.

Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Centro Materno-infantil. Madrid

Correspondencia: J. López Pérez.

Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Centro Materno-infantil. Ctra. de Andalucía km 5,400. 28041 - Madrid

Recibido: Febrero 1995

Aceptado: Noviembre 1995

Introducción

La supervivencia de los rhabdomyosarcomas (RMS) sigue siendo insatisfactoria, a pesar de haber mejorado a partir de los años 70, debido a dos motivos fundamentales: 1º) La utilización de poliquimioterapia en todos los casos. 2º) Los conocimientos adquiridos a través de los estudios cooperativos internacionales, como la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) y el IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study), que han conseguido agrupar gran número de pacientes y extraer conclusiones.

Los TMM son tumores poco frecuentes, ya que sólo representan el 7% de los tumores malignos en la infancia⁽¹⁾, de los que aproximadamente el 50% son RMS. La gran variedad de tipos histológicos, cuyo diagnóstico sigue siendo difícil a pesar de los grandes avances tanto en inmunohistoquímica como en microscopía electrónica, hace más difícil su estudio. Por último, la gran diversidad de localizaciones, prácticamente todo el organismo, los diferentes tamaños tumorales y su extensión, dificultan la elaboración de protocolos estandarizados, los cuales a su vez, al necesitar de todas las armas terapéuticas, cirugía, quimioterapia (QT) y radioterapia (RT), aumentan las dificultades para conseguir una adecuada valoración. Para resolver todos estos problemas y avanzar en los conocimientos, se hacen imprescindibles estudios cooperativos, como los anteriormente mencionados.

El objetivo de este estudio fue determinar, si los resultados de los tratamientos con protocolos de la SIOP para TMM, en nuestros pacientes, son favorables y concordantes con los publicados.

Pacientes y métodos

Los pacientes son niños menores de 16 años, diagnosticados en nuestra Unidad, de TMM, rhabdomyosarcomas (RMS) y TMM no RMS, entre Abril de 1981 y Junio de 1994 y que no habían sido tratados previamente. Todos ellos recibieron tratamiento según alguno de los tres protocolos que la SIOP ha puesto en marcha, así, los 4 primeros se trataron de acuerdo al primer estudio, iniciado en 1975, los 10 siguientes, según el 2º estudio iniciado en 1984 y los últimos 14 pacientes han sido incluidos en el protocolo actual, iniciado en 1989.

El diagnóstico fue histológico en la mayoría de los casos o en su lugar citológico, debido a la urgencia terapéutica o a la agresividad del abordaje quirúrgico.

La estadificación clínica para la aplicación del tratamiento correspondiente, se realizó según la clasificación TNM (Tumor,

Tabla I Clasificación TNM

Estadio I: T1: Tumor localizado en el órgano o tejido de origen.

- T1a: Tumor de 5 cm o menos (diámetro mayor).
- T1b: Tumor mayor de 5 cm.

N0: No adenopatías regionales evidenciables.
M0: No metástasis a distancia.

Estadio II: T2: Tumor que afecta a uno o más de los órganos o tejidos contiguos o con derrame maligno adyacente.

- T2 a: Tumor de 5 cm o menor.
- T2 b: Tumor mayor de 5 cm.

N0
M0

Estadio III: T1 o T2

N1: Adenopatías regionales afectas.
M0

Estadio IV: T1 o T2

N0 o N1
M1: Metástasis a distancia.

Tabla III Agrupación de pacientes para tratamiento protocolo SIOP MMT 89

Localización	pT1	IpT2,pT3	II	III	IV
Orbita NPM	A	B	C	E	E
Cab y cue. NPM	A	B	C	E	E
PM < 3 años	-	-	E	E	E
PM > 3 años	-	-	D	E	E
Vej. y Próst.	A	B	C	E	E
Vag. y Paratest	A	B	C	E	E
Extremidad	A	C	C	E	E
Otros	A	C	C	E	E

NPM: No parameníngeos; PM: Parameníngeos

Nódulos, Metástasis) (Tabla I), para lo cual fue imprescindible la realización del estudio local de imagen, por resonancia magnética o tomografía axial computarizada (CT) y de las posibles metástasis, mediante una Rx de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea y CT de abdomen, pelvis y cráneo, (éste último sólo en los tumores localizados en extremidades), así como aspirado y biopsia de la médula ósea en todos los casos y LCR en los de cabeza y cuello. También se tuvo en cuenta el estadio postquirúrgico (Tabla II). En los RMS también se valoró el tipo histológico, demostrado por otros estudios como factor pronóstico^(2,3), por lo que los de tipo alveolar se han tratado igual que el resto de los RMS, pero de un estadio superior a partir de 1992. En el último estudio de la SIOP, se agruparon los pacientes para su tratamiento, no sólo teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad, sino también la localización, resultando 5 grupos, A, B, C, D y E (Tabla III)^(4,7). Todos los estudios tienen el objetivo común de conseguir la curación con las mínimas secuelas, utilizando cirugía y QT en los estadios I, con o sin RT local en

Tabla II Clasificación TNM postquirúrgico

pT1 : Tumor limitado al órgano o tejido de origen, completamente extirpado, con márgenes histológicamente libres de tumor.

pT2 : Tumor que invade uno o más órganos o tejidos contiguos al afecto, completamente extirpado y con márgenes histológicamente libres de tumor.

pT3 : pT1 o pT2, incompletamente extirpado.

pT3a: Quedan restos tumorales microscópicos.

pT3b: Quedan restos tumorales macroscópicos o sólo se ha realizado biopsia.

pT3c: Derrame maligno adyacente, independiente del tamaño.

los estadios II y III y tanto en los de localización parameníngea en menores de 3 años, como en estadios III y IV existe la posibilidad de utilizar QT a altas dosis con Autotransplante de Médula ósea (ATMO).

En cuanto a la QT empleada, fue Vincristina, Actinomicina-C y Ciclofosfamida (VAC) ó VAC-VAD (Vincristina y Adriamicina) en el primer estudio^(4,5); Ifosfamida, Vincristina y Actinomicina-D (IVA) ± Cisplatino y Adriamicina en el 2º⁽⁶⁾; e IVA ± VINCA-EPI (Vincristina, Carboplatino y Epirrubicina), en el último. El número de ciclos varía según el estadio, siendo mayor en los estadios más avanzados⁽⁸⁾.

Las variables estudiadas de posible valor pronóstico, fueron: Sexo, edad, estadio, localización y tipo histológico según la clasificación de la SIOP (Tabla IV).

Definimos la Supervivencia Libre de Incidentes, como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, hasta la aparición del incidente: Recidiva o fallecimiento. Las curvas de S y la SLI se determinaron según el método actuarial de Kaplan y Meier.

Resultados

El número total de pacientes estudiados ha sido de 30, todos ellos diagnosticados de TMM, 2 de los cuales han sido excluidos de este estudio, uno por haber sido diagnosticado e iniciado el tratamiento en otro Centro y el segundo por ser un tumor de bajo grado de malignidad.

La edad media de los 28 pacientes, fue de 8,2 años, con un intervalo que oscila entre 1 y 16 años. En cuanto al sexo, no hay predominio de ninguno de ellos, ya que 14 eran niños y 14 niñas. El diagnóstico fue histológico en 28 casos, en 15 de los cuales, la muestra se obtuvo por biopsia pretratamiento y en los 11 restantes, en el mismo acto quirúrgico-terapéutico. En dos pacientes y debido a la urgencia del proceso, sólo se realizó un estudio citológico de material obtenido por punción aspiración con aguja fina (PAAF). El resultado final fue de 24 RMS y 4 SS. La localización fue: Orbitarios, en 2 casos; cabeza y cuello, parameníngeos, en 9; torácicos en 2; pared toracoabdominal en 2; abdominal en 2; pelvis en 1; vejiga y próstata en 5; paratesticular en 1; extremidades en 3 y en un caso fue un RMS metastásico, de origen desconocido (Tabla V). El estudio de extensión hecho en todos los pacientes, dio la siguiente estadi-

Tabla IV Rbdomiosarcoma: Clasificación histológica (según SIOP)

1. Tipo embrionario
1.1. Laxo
1.1.1. Botrioide
1.1.2. No botrioide
1.2. Denso
1.2.1. Escasamente diferenciado
1.2.2. Bien diferenciado
1.3. Alveolar
2. Tipo adulto

Tabla VI Parameníngeos (según SIOP)

Senos paranasales
Cavidad nasal
Oído medio y mastoides
Fosa pterigoidea
Orbita con erosión ósea o extensión intracraneal.
<i>Otros de cabeza y cuello con extensión en las localizaciones anteriores.</i>

cación clínica: 5 estadios I, 18 estadios II, 4 estadios III y 3 estadios IV. Los consiguientes estadios postquirúrgicos, fueron: pT1: 3; pT2: 0; pT3a: 4; pT3b: 21; pT3c: 0. Los 24 RMS se clasificaron histológicamente de la siguiente manera: Laxo botrioide, 5 casos; laxo no botrioide 3; Denso pobremente diferenciado 11; Denso bien diferenciado 3 y alveolar pobremente diferenciado 2.

Los resultados conseguidos con los tratamientos mencionados, son: Se alcanzó una remisión completa (RC), en el 85,7%, es decir, en 24 niños, de los que recidivan 11, (45,8%), aunque posteriormente se rescatan 5 pacientes, de los que 4 permanecen en una 2ª RC y el 5º en 3ª RC. De los 6 restantes, 5 fallecen de su enfermedad y el 6º está vivo con enfermedad.

Los 4 pacientes que no responden al tratamiento inicial, fallecen de su enfermedad, sin haber conseguido nunca la remisión completa.

La Supervivencia global (S) es del 58% y la Supervivencia libre de incidentes (SLI) del 36%, con un seguimiento medio de 5 años y 3 meses (Fig. 1).

Analizados por separado los resultados de los diferentes estadios, se observa que los pacientes en estadio I tienen una S del 80% y una SLI del 60%; los estadios II, del 75 y del 56,2% respectivamente; los estadios III del 50% para ambos parámetros y los estadios IV del 33,3% y del 0%.

En cuanto a la localización, sólo hemos analizado separadamente los parameníngeos (Tabla VI), 9 casos, cuya S es del 44,4% y la SLI del 33,3%. En el resto de las localizaciones, dado el escaso número de pacientes, no es valorable.

De los 4 SS, 2 fueron estadios I y los otros 2, estadios II. La

Tabla V Localizaciones

- Favorables:	
Orbitarios	2
Vagina-Paratoste	1
- Desfavorables:	
Parameníngeos	9
Tórax + pared toracoabdominal	4 (3 SS)
Abdomen-pelvis	3
Vegiga-próstata	5
Extremidades	3 (1 SS)
Metastásico	1 (E IV)

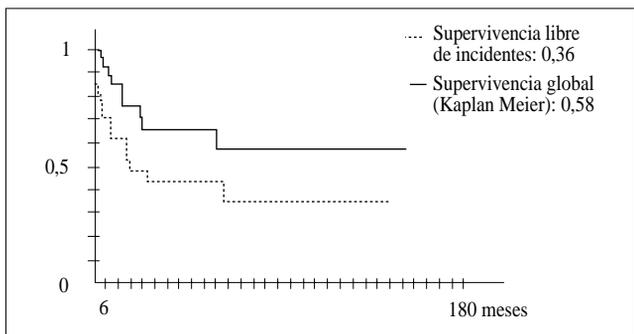


Figura 1. Supervivencia SLI.

S es del 100% y la SLI del 50%.

La toxicidad más frecuente, debida a la QT, fueron las infecciones en el curso de neutropenias severas y aunque en ningún caso fue causa de mortalidad, tanto su frecuencia como su duración han aumentado con cada uno de los sucesivos protocolos, sin una diferencia significativa. En segundo lugar, la nefrotoxicidad debida a la Ifosfamida, administrada en los 2 últimos protocolos y que está siendo objeto de estudio.

Discusión

Nuestros resultados, en cuanto a edad, sexo, localización, estadio, tipo histológico de los RMS y respuesta al tratamiento, son comparables a los obtenidos por los grandes grupos cooperativos en sus sucesivos estudios^(4,5,6,8,9,10); En nuestro análisis de los factores pronóstico estudiados, no hemos encontrado ninguno que tuviera significado estadístico, debido a la gran dispersión de los pacientes, al ser tratados de forma diferente según protocolo y estadio.

En los estudios de los RMS, publicados por la SIOP, en primer lugar se observa una pequeña mejoría en el último ensayo, tanto de la S como de la SLI, ya que de una S global del 71%, del segundo estudio, se alcanzó un 78% en el 3º, y de un 52% de SLI, se ha logrado un 62%, a los 3 años⁽¹¹⁾. En segundo lugar, en 281 pacientes incluidos en los 2 primeros estudios, la localización y el estadio, fueron los factores pronóstico más importantes, tanto para predecir la SLI como la S, es decir, que las localizaciones favorables, orbitarios, vagina y testes tienen un pronóstico

mejor que el resto de localizaciones y estadísticamente significativo ($p < 0,0001$), al igual que el estadio I, comparado con los II y III ($p < 0,0001$)⁽¹²⁾. En tercer lugar esta el subgrupo histológico, donde también se encontró, al igual que en el IRS⁽²⁾, que los no alveolares tienen un mejor pronóstico estadísticamente significativo, tanto para la SLI, como para la S, por lo que, actualmente, los alveolares se tratan con terapias más agresivas.

En nuestro estudio, el SS tiene una frecuencia del 14,2%, superior a todas las publicadas, que oscilan entre el 8 y el 13,5%^(13,14).

Un tema polémico es la determinación del volumen tumoral y los órganos o tejidos afectados, factores de gran importancia por su implicación pronóstica, ya que determinan el estadio. En ocasiones es difícil precisar por una técnica de imagen, si un tumor afecta a uno o más tejidos y, por tanto, si es un estadio I o II y, por otro lado, una gran masa considerada como estadio I, T1b, es a veces imposible de asegurar que no es un estadio III, T1 o T2, N1 o sea, una tumoración con adenopatías satélites adheridas. Por ello es preferible la clasificación postquirúrgica, realizada en el mismo acto operatorio o simplemente en la toma de la biopsia. En los casos localizados en áreas de difícil acceso para el cirujano y/o inoperables de entrada, podría estar indicado el realizar el diagnóstico mediante una Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF), que tan buenos resultados proporciona en algunos Centros^(15,23), pero sin olvidar que la estadificación puede ser errónea y el material obtenido puede ser insuficiente para determinar otros factores pronóstico, como los estudios biológicos (índice DNA, análisis cromosómico), que algunos grupos ya han incorporado en sus estudios^(21,22). Otro asunto es su empleo para el diagnóstico de la recidiva o enfermedad residual, sólo valedero en los casos en que resulte positivo.

Un segundo tema polémico es el concepto de remisión completa, determinado exclusivamente mediante técnicas de imagen, cuando lo verdaderamente válido es la comprobación histológica o "second look".

También queremos señalar, que el dilema entre utilizar todas las armas terapéuticas, como son la cirugía, quimio y radioterapia, inicialmente en todo TMM, o dejar la radioterapia en reserva, para las posibles recidivas, es algo que aún está pendiente de solventar.

El problema más importante, por su mal pronóstico, sigue siendo el RMS metastásico, a pesar de la Megaterapia. En el IRS-I, sólo 17 niños, de 165, estaban vivos y libres de enfermedad a los 2 años del inicio del tratamiento⁽¹⁶⁾. Aún no se conocen los resultados finales del último estudio de la SIOP, pero los datos iniciales, a los 30 meses de finalizado el tratamiento y en un total de 49 casos, la supervivencia libre de enfermedad era de 28,5%.

También merece un comentario el SS, pues aunque es un tumor quimiosensible^(19,20), no todos los autores apoyan el empleo de la misma^(13,17). Igual ocurre con la RT, de demostrada eficacia⁽¹⁸⁾ y empleada sólo por alguno de los grandes grupos cooperativos^(19,20). Otros piensan que la mayoría de los pacientes al estar aún en período de rápido crecimiento, tendrían serios efectos secundarios. En realidad la eficacia tanto de la QT como de la RT en el control permanente de la enfermedad, no está bien establecido.

Bibliografía

- Leslie L. Robison. General principles of the epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PhA, Poplack DG (eds): Principles and practice of Pediatric Oncology. J.B. Lippincott Company. Philadelphia. 1993;3-10.
- Gehan EA, et al. Prognostic factors in children with rhabdomyosarcoma. *NCI Monogr.* 1981;**56**:83-92.
- Raney RB. et al. Prognosis of children with soft tissue sarcoma who relapse after achieving a complete response. A report from the IRS I. *Cancer* 1983;**52**:44-50.
- Flamant F, et al. Primary chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children: Trial of the international society of pediatric oncology (SIOP) preliminary results. *Radioth. and oncol.* 1985;**3**:227-236.
- Rodary C. et al. Facteurs pronostiques des rhabdomyosarcomes de l'enfant. Etude réalisée sur 253 enfants enregistrés par la Société Internationale d'oncologie Pédiatrique (SIOP). *Bull. Cancer*, 1988;**75**:213-223.
- Otten J. et al. Treatment of rhabdomyosarcoma and other malignant mesenchymal tumours of childhood with Ifosfamide + Vincristine + Dactinomycin (IVA) as front-line therapy. A SIOP study. *Can Chem Pharm* 1989;**24** (suppl):S 30.
- Rodary C, Flamant F, Donaldson SS. An attempt to use a common staging system in Rhabdomyosarcoma: A report of international workshop initiated by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Med Ped Onc* 1989;**17**:210-215.
- Stevens M et al. Preliminary results of treatment for rhabdomyosarcoma. A report of SIOP MMT-89. *Me Ped Onc* 1990;**18**:425.
- Mauer H et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer.* 1988;**61**:209-220.
- Mauer H et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer.* 1993;**71**:1904-1922.
- Stevens MCG et al. Non metastatic rhabdomyosarcoma. Experience from the SIOP MMT 89 Study. *Med Pediatr Oncol* 1994;**23**:171.
- Rodary C et al. Prognostic factors in 281 children with nonmetastatic rhabdomyosarcoma at diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 1988;**16**:71-77.
- Horowitz MD et al. Therapy for childhood soft tissue sarcomas other than rhabdomyosarcomas: A review of 62 cases treated at a single institution. *J Clin Oncol* 1986;**4**:559-564.
- Marsden HB et al. Non-RMS tumors in the SIOP mesenchymal malignancy trials. *Med Pediatr Oncol* 1991;**19**:379.
- Taylor RS, Nuñez C. Fine-needle aspiration biopsy in pediatric population: Report of 64 consecutive cases. *Cancer.* 1984;**54**:1449-1453.
- Raney RB et al. Disease patterns and survival rate in children with metastatic soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 1988;**62**:1257-1266.
- Ryan JR et al. The natural history of metastatic synovial sarcoma. *Clin Orthop* 1982;**164**:257-260.
- Potter DA et al. High grade soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer.* 1986;**58**:190-205.
- Sommelet D. et al. A serie of 100 soft-tissue sarcomas in childhood excluding embryonal rhabdomyosarcomas and schwannomas. *Med Pediatr Oncol* 1991;**19**:390.
- Schmidt D et al. Synovial sarcoma in children and adolescents. A report from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Cancer.* 1991;**67**:1667-1672.
- Shapiro DN et al. Relationship of tumor-cell ploidy to histologic subtype and treatment outcome in children and adolescents with unresectable rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1991;**9**:159-166.
- Wang-Wuu S et al. Chromosomal analysis of sixteen human rhabdomyosarcomas. *Cancer Res.* 1988;**48**:983-987.
- Shaller RT Jr. et al. The usefulness of percutaneous fine-needle aspiration biopsy in infants and children. *J Pediatr Surg* 1983;**18**:398-405.