

Tratamiento actual del Rbdomiosarcoma Pediátrico en Chile. Presentación de 2 casos clínicos

Karen Goset P.¹, Andrés Córdova B.¹,
Mónica Varas P.^{1,2}, Leonardo Badínez V.¹

Resumen

Introducción: El tratamiento del rbdomiosarcoma (RMS) es multidisciplinario. La radioterapia tiene un rol fundamental. Los estudios internacionales como el de International Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) demostraron que la radioterapia moderna, conformacional, tiene un impacto en términos de control local y de sobrevida global de los pacientes. Los resultados publicados en el ámbito nacional son claramente inferiores a los internacionales. Creemos que la técnica de radioterapia empleada puede ser en parte responsable de estos resultados. *Objetivo:* mostrar las distintas modalidades de radioterapia disponibles actualmente en nuestro país para este tipo de patología y destacar la importancia de utilizar técnicas modernas. *Material y método:* análisis retrospectivo de un caso representativo para cada una de las modalidades de radioterapia moderna, braquiterapia y radioterapia conformacional. *Conclusiones:* Actualmente es factible aplicar radioterapia utilizando los mismos criterios de calidad que el IRSG en todos los pacientes portadores de rbdomiosarcoma en Chile. Esto debiera repercutir en el control local y sobrevida, permitiéndonos alcanzar valores más cercanos a los descritos en la literatura.

(Palabras clave: Rbdomiosarcoma, radioterapia, braquiterapia).

Treatment of rhabdomyosarcoma in Chilean children: a report on 2 cases

Introduction: The treatment of rhabdomyosarcoma (RMS) requires a multidisciplinary approach, within which radiotherapy plays a major role. International studies (the International Rhabdomyosarcoma Study Group -IRSS) have proved that modern conformal radiotherapy has an impact on both local control and survival. The results in Chile have not reached the same rates of control, we envisage that the radiotherapy technique used in these treatments might be related to this difference. *Objective:* to describe the different radiotherapy techniques which are currently available in Chile and to emphasize the importance of using modern techniques. *Material and method:* a retrospective analysis based on a representative case for each of the modern radiotherapy approaches, i.e. brachytherapy and conformal radiotherapy. *Conclusions:* It is currently possible to use techniques with the same quality criteria as the IRSG on all rhabdomyosarcoma patients in Chile. This should have an impact on local control and survival, allowing us to obtain results comparable to those in international studies.

(Key words: rhabdomyosarcoma, radiotherapy, brachytherapy).

1. Médico. Servicio de Radioterapia Clínica Alemana de Santiago.

2. Médico. Servicio de Oncología Pediátrica Hospital San Juan de Dios.

INTRODUCCIÓN

El rhabdomyosarcoma (RMS) es una neoplasia de alta malignidad derivada del mesénquima embrionario¹. En Chile el RMS ocupa el cuarto lugar de los tumores sólidos pediátricos². Su tratamiento es coordinado en el ámbito nacional por el PINDA (Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas) que a su vez se basa en los protocolos del IRSG (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group*).

El IRSG se creó en USA en 1972 y desde entonces ha desarrollado 5 protocolos de tratamiento con los que ha logrado mejorar la sobrevida global a 5 años desde un 55% en el IRS-I a un 71% en el IRS-IV³. Los resultados actuales de sobrevida global a 5 años reportados por el PINDA son de un 55%².

El tratamiento del RMS, como todo cáncer, es multidisciplinario e incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia. El beneficio logrado en estos protocolos de tratamiento, se basa en la optimización del control local y a distancia logrado con la integración de ellos.

La radioterapia está indicada en el 90% de los casos y juega un rol importante tanto en el control local de la enfermedad como en la sobrevida⁴.

El tratamiento de radioterapia en pacientes pediátricos es especialmente complejo dados los efectos adversos de las radiaciones ionizantes en el crecimiento y desarrollo de estos, así como el riesgo potencial de inducir una neoplasia secundaria⁵.

El objetivo de erradicar completamente el tumor requiere dar una alta dosis de radiación en la lesión que debe ser balanceada con la necesidad de minimizar las dosis en los tejidos normales.

En los últimos años la radioterapia ha tenido grandes avances. Esto ha sido posible gracias a la confluencia sinérgica del progreso en el desarrollo tanto de aceleradores lineales, de los sistemas de computación para cálculo de dosis, de las imágenes (tomografía axial computada (TAC), resonancia magnética (RM), angiografía de sustracción digital, tomografía de emisión positrónica) y de técnicas de inmovilización. Gracias a esto se ha desarrollado la Radioterapia Conformacional externa, que ha permitido aumentar las dosis al volumen blanco disminuyendo la irradiación de los tejidos sanos vecinos.

Otra forma de lograr estos objetivos es mediante la braquiterapia, que consiste en colocar fuentes radioactivas en contacto directo con el volumen a tratar. Las fuentes pueden ser colocadas al interior de una cavidad natural (bronquio, esófago, vagina etc.) o en forma intersticial. En este último caso, se colocan tubos plásticos vectores en pabellón que luego son cargados en una sala especialmente acondicionada. Estas fuentes radioactivas entregan una alta dosis en la cercanía de ellas decreciendo rápidamente hacia la periferia. Los implantes pueden ser permanentes, quedando la fuente definitivamente en el sitio, o transitorio, en que una vez finalizado el tratamiento se retira el material radioactivo. La braquiterapia es un tratamiento conformacional por definición.

La radioterapia conformacional, para ser considerada como tal, debe cumplir con los siguientes requisitos:

- a) Adquisición de imágenes en 3 dimensiones (TAC de planificación) con el paciente en posición de tratamiento y reconstrucción a partir de éstas de los volúmenes blanco y las estructuras normales en un computador de planificación.
- b) Orientación en 3 dimensiones de los haces de radiación y visualización de cada uno y todos ellos atravesando el volumen blanco y las estructuras normales en el sistema computarizado de planificación.
- c) Isodosis de prescripción en estrecha relación con volumen blanco.
- d) Distribución de dosis computable en cualquier punto del volumen blanco o estructuras, permitiendo obtener un histograma dosis-volumen⁶.

El proceso a seguir para realizar un tratamiento con radioterapia externa conformacional es una cadena que comprende varios pasos: manejo de imágenes en tres dimensiones, determinación de volumen blanco y órganos de riesgo, determinación de los haces de irradiación, colimación de los haces, dosimetría computada, evaluación de dosis, modelo biológico y verificación del posicionamiento.

La precisión con que cada uno de estos pasos se realice determinará la precisión del siguiente y finalmente la calidad del tratamiento⁶.

En RMS las recidivas locales ocurren, en 35% de los casos irradiados con técnica convencional, por márgenes insuficientes de

los campos de radioterapia. Es por esta razón que en RMS la radioterapia conformacional ha demostrado un importante impacto tanto en el control local como en la sobrevida. Los pacientes libres de evento a 5 años varían de 36% cuando se usa una técnica de radioterapia convencional a 71% cuando se usa una técnica conformacional. En términos de sobrevida global a 5 años, esta es de 55% y 74%^{7,8}.

La braquiterapia moderna cumple los mismos requisitos de la radioterapia conformacional externa y los cálculos computacionales y la adquisición de imágenes, son similares⁹⁻¹¹.

La elección de la modalidad de radioterapia debe ser discutida caso a caso en un equipo multidisciplinario. En algunos casos se pueden combinar ambas técnicas.

El objetivo de este trabajo es ilustrar ambas modalidades de radioterapia con 2 casos clínicos.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico N° 1

Lactante de 8 meses, previamente sana, que consultó por aumento de volumen progresivo del tercio medio de la lengua a izquierda de 2 meses de evolución. La biopsia demostró un RMS de tipo embrionario. Se etapificó como estadio I T2N0M0, grupo IIIa del IRS¹².

Inició tratamiento con régimen 45 esquema VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida), de acuerdo al Protocolo Nacional 1992 el 15/3/99 terminando éste el

26/4/2000. Presentó toxicidad hematológica G4 y mucositis G3¹³. Dada la toxicidad de la quimioterapia se aplicó la radioterapia en la semana 15 en lugar de la novena indicada por el protocolo. Dada la edad de la paciente, la accesibilidad del tumor y las características de éste al momento de la consulta en Radioterapia, 1,5 cm de diámetro en el tercio posterior de la lengua móvil izquierda, fijo a planos profundos, se optó por braquiterapia exclusiva.

En pabellón, bajo anestesia general se colocaron 6 tubos plásticos vectores intersticiales a través del piso de la boca, siguiendo las reglas del Sistema de París¹⁴. Se tomaron radiografías y escáner de simulación con fuentes no radiactivas (figuras 1 y 2). Estas imágenes fueron transferidas al sistema computarizado de planificación, donde se optimizaron los tiempos de cada fuente radioactiva en cada catéter vector para entregar las dosis deseadas. Los tubos vectores se cargaron con fuentes de Iridio192 de 4 cm de largo y actividad de 10 mCi/fuente. El tiempo total del implante fue de 51 hrs. La dosis prescrita en la isodosis envolvente al volumen blanco fue de 61 Gy, con 30 Gy en la mandíbula. La paciente permaneció hospitalizada bajo sedación y terapia antibiótica profiláctica. Las fuentes radioactivas y los tubos vectores se retiraron en la habitación de la paciente bajo sedación y analgesia, sin incidentes. La paciente se mantuvo con analgésicos antiinflamatorios y alimentación láctea exclusiva durante 2 semanas después de la braquiterapia. Posteriormente volvió a su alimentación de lactante mayor y continuó con la quimioterapia de acuerdo al pro-

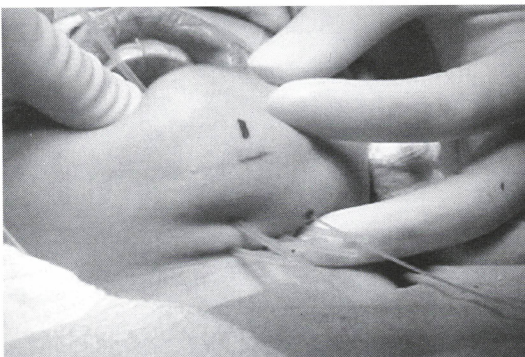


Figura 1. Colocación de tubos plásticos vectores en pabellón.

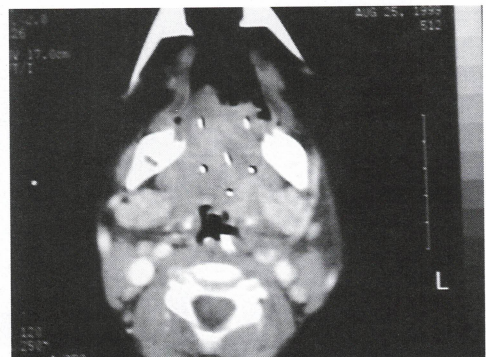


Figura 2. TAC de simulación con fuentes ficticias para planificación del tratamiento.

toloco. El control alejado, a 2 años 1/2, no evidenció recidiva local ni a distancia al examen físico ni al estudio por imágenes, incluyendo resonancia magnética. La paciente se alimenta sin problemas y no tiene alteraciones del lenguaje ni defectos de crecimiento. La única secuela detectada ha sido una alteración severa de la dentición.

Caso clínico N° 2

Escolar de 4 años, previamente sano, que consultó por un cuadro caracterizado por síntomas respiratorios altos asociados a fiebre y a un rápido y progresivo aumento de volumen en faringe posterior con limitación en la movilidad de la lengua que se interpretó clínicamente y al estudio de imágenes como un absceso retrofaringeo. Se realizó una biopsia de la lesión demostrándose un RMS embrionario de la base de lengua que incluso obstruía la vía aérea superior. Se etapificó como T3N0M0 Etapa III, grupo 3. Inició quimioterapia según Protocolo Nacional 1992. La quimioterapia fue bien tolerada con toxicidad hematológica G2¹³ y rápida regresión de la masa tumoral.

Se optó por radioterapia externa conformacional bifraccionada por la edad del paciente, el tamaño tumoral y su localización. La dosis en la isodosis envolvente del 98%, fue de 59,4 Gy en fracciones de 1,1 Gy 2 veces al día (figuras 3 y 4). Presentó epitelitis y mucositis G3¹³ requiriendo de una sonda nasoyeyunal de alimentación durante 3 semanas. Posteriormente volvió a su alimentación de escolar y continuó con la quimioterapia de acuerdo al protocolo. El control

alejado a 2,5 años, no evidenció recidiva local ni a distancia clínicamente ni al estudio por imágenes, incluyendo la resonancia nuclear magnética. El paciente se alimenta sin problemas y no tiene alteraciones del lenguaje ni defectos de crecimiento. También presenta una alteración severa de la dentición.

DISCUSIÓN

Los avances en el control del RMS han sido importantes en los últimos años gracias a los cambios y mejoras en los tratamientos y en la etapificación. Los RMS embrionarios completamente resecaos son los únicos que no se benefician de la radioterapia; todo el resto, incluyendo los RMS alveolares e indiferenciados completamente resecaos deben recibir radioterapia. Así lo demuestra el reciente análisis de los protocolos IRS I al III publicado en 1999 en que el beneficio de la radioterapia es por lo menos de un 30% en términos de sobrevida libre de evento a 10 años¹⁵. La radioterapia conformacional en el RMS tiene ventajas en términos de control local y sobrevida global con respecto a la radioterapia convencional. Esto quedó manifestado en el reporte de un simposio internacional en el que se compararon los resultados del IRSG con los de la SIOOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica), en que la única diferencia entre ambos protocolos fue la radioterapia. El protocolo IRSG (con RT conformacional) tiene una sobrevida libre de evento de un 71% a 5 años contra un 36% en el grupo de la SIOOP

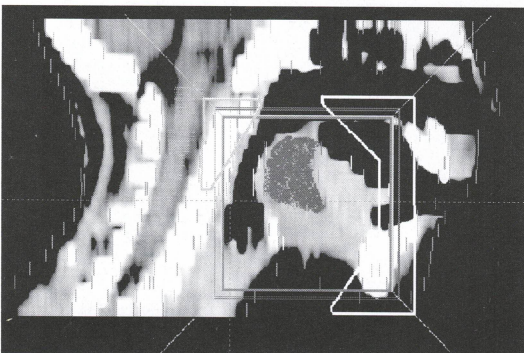


Figura 3. Fusión de RM y TAC. Campos de irradiación con protecciones.

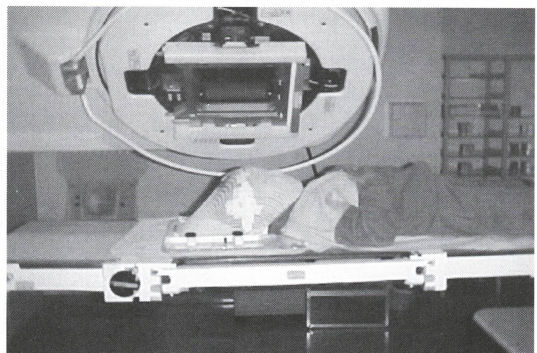


Figura 4. Paciente en tratamiento.

(radioterapia convencional). La sobrevida global fue de un 74% contra un 55%¹⁶. En términos de complicaciones aún no se ha demostrado ventaja en la técnica conformacional en esta patología. Sin embargo, las técnicas conformacionales en otras localizaciones (próstata, cerebro, pulmón) han demostrado que el tratamiento es mejor tolerado y tiene menos complicaciones agudas y tardías que la radioterapia convencional¹⁷, podemos suponer que esto se aplicará a los RMS. En el ámbito nacional los resultados publicados por el PINDA² son equivalentes a aquellos publicados por el IRS I. La explicación de estos resultados no es clara, probablemente haya una proporción mayor de estadios más avanzados en el grupo chileno, o el estudio de imágenes sea insuficiente y con ello exista una sub-etapificación y un tratamiento insuficiente de los pacientes. Sin embargo, el uso de radioterapia convencional y no conformacional es responsable en parte de esta diferencia¹⁶.

Es recomendable que los médicos pediatras estén familiarizados con el desarrollo de las técnicas actuales de radioterapia, que están disponibles en nuestro país tanto en el sistema público como privado. Que conozcan el proceso a seguir para llegar a un tratamiento de radioterapia moderno óptimo y el tiempo que esto involucra.

Es importante que los protocolos de tratamiento de pacientes oncológicos incluyan las especificaciones propias de la quimioterapia como también las de radioterapia, ya que estas pueden tener un impacto importante en los resultados.

REFERENCIAS

1. *Halperin E*: Rhabdomyosarcoma. In *Pediatric Radiation Oncology* Lippincott Williams & Wilkins 1999; 289-319.
2. *Sepúlveda L, Tordecilla J, Becker A, et al*: Resultados por protocolos del PINDA. Sarcoma de partes blandas. En *Cáncer infantil en Chile*. Gobierno de Chile Ministerio de Salud 2000; 194-208.
3. *Raney B, Anderson J, Barr F, et al*: Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life : A selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for intergroup rhabdomyosarcoma study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 215-20.
4. *Breneman J, Wiener E*: Issues in the local control of Rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 104-9.
5. *Gunderson, Tepper*: *Clinical Radiation Oncology*, Churchill Livingstone 2000. Cap. 9 Brachytherapy, cap13 Three dimensional conformal radiation therapy, cap 52 Pediatric soft tissue sarcomas.
6. *S Webb*. The physics of three-dimensional radiation therapy, IOP publishing Ltd. 1993.
7. *Merchant T*: Conformal Therapy for Pediatric Sarcomas, *Seminars in Radiation Oncol* 1997; 7: 236-45.
8. *Michalski JM, Sur RK, Harm WB, et al*: Three dimensional conformal radiation therapy in pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 985-91.
9. *Fontanesi J, Rao B, Fleming I, et al*: Pediatric Brachytherapy, The St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer* 1994; 74: 733-9.
10. *Healey E, Shamberger R, Grier H, et al*: A 10-year experience of pediatric Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 451-5.
11. *Habrand JL, Gerbaulet A, Pejovic M, et al*: Twenty years of interstitial iridium brachytherapy in the management of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 405-11.
12. *Lawrence Jr, Anderson W, Gehan E, et al*: Pre-treatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 1997; 80: 1165-70.
13. *NCI*. Common toxicity criteria, version 2.0. 1999.
14. *Dutrex A, Marinello G*: The Paris System. In *Modern Brachytherapy*. NY, Masson 1987; 25-42.
15. *Wolden S, Anderson J, Crist W, et al*: Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3468-75.
16. *Benk V, Rodary C, Donaldson S, et al*: Parameningeal rhabdomyosarcoma: Results of an international workshop. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 1996; 36: 533-40.