

Rabdomiosarcoma alveolar primario de hueso

Primary alveolar rhabdomyosarcoma of bone

Juan Tordecilla C.^a, Claudio Mosso Ch.^a, Carmen Franco S.^b, Eduardo Díaz P.^a, Germán Lobos R.^c

^aUnidad de Oncología Pediátrica, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

^bUnidad de Patología, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

^cUnidad de Radiología, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

Recibido: 03 de junio de 2020; Aceptado: 22 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Rabdomiosarcoma es el tumor de partes blandas más frecuente de la infancia, se describe este tumor en una ubicación poco frecuente y se discute sobre su evolución clínica y tratamiento.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Esta entidad debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los tumores óseos de células pequeñas redondas y azules; se destaca la importancia diagnóstica de los estudios imagenológicos, histológicos y genéticos para lograr un diagnóstico de certeza. Además de la importancia del tratamiento protocolizado y multimodal.

Resumen

El rabdomiosarcoma (RMS) es un tumor sólido maligno de origen mesenquimático. Es el sarcoma de tejidos blandos más común en la infancia y adolescencia. Un 65% de los casos son diagnosticados antes de los 6 años. Los subtipos histológicos incluyen al RMS embrionario, alveolar, pleomórfico y de células fusadas. El subtipo embrionario es más frecuente en los niños, mientras que el alveolar es más frecuente en adolescentes y adultos. **Objetivo:** Describir la presentación clínica de un rabdomiosarcoma alveolar primario en una escolar. **Caso Clínico:** Escolar femenina de 7 años que debuta con dolor progresivo en el muslo izquierdo de un mes de evolución. La radiografía muestra un tumor con compromiso lítico a nivel diafisario de fémur izquierdo. Se realizó estudio con 2 biopsias, inmunohistoquímica y estudio de PAX-FOXO1 compatibles con RMS alveolar. Recibió quimioterapia, con buena evolución posterior. **Conclusión:** El Rabdomiosarcoma alveolar primario óseo es infrecuente, pero debe ser considerado dentro del diagnóstico diferencial de los tumores óseos primarios de células pequeñas, redondas y azules. Este tipo de tumor, a pesar de presentar una citogenética de mal pronóstico, parece tener un mejor comportamiento biológico, siendo necesario para un tratamiento exitoso tener un alto índice de sospecha para instalar una terapia multimodal en el contexto de un protocolo nacional.

Palabras clave:

Tumores Óseos;
Rabdomiosarcoma
Alveolar Primario
Óseo;
FOXO1;
Inmunohistoquímica

Correspondencia:
Juan Tordecilla Cadiu
jtordecilla@clnicasantamaria.cl

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(3):440-445. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.2613

Abstract

Rhabdomyosarcoma (RMS) is a malignant solid tumor of mesenchymal origin. It is the most common soft-tissue sarcoma in childhood and adolescence. 65% of cases are diagnosed before the age of 6. Histological subtypes include embryonal, alveolar, pleomorphic, and fused-cell RMS. The embryonal subtype is more frequent in children, while the alveolar one is more frequent in adolescents and adults. **Objective:** To describe the clinical presentation of primary alveolar rhabdomyosarcoma in a schoolgirl. **Clinical Case:** 7-year-old schoolgirl with one-month history of progressive pain in her left thigh. X-ray shows a lytic lesion in the left femur diaphysis. A study was performed with 2 biopsies, immunohistochemistry, and PAX-FOXO1 studies which were compatible with alveolar RMS. **Conclusion:** Primary alveolar rhabdomyosarcoma of the bone is rare, but it should be considered within the differential diagnosis of primary small-round-blue cell bone tumors. Despite presenting a poor prognosis cytogenetic, this type of tumor seems to have better biological behavior, which for a successful treatment makes necessary to have a high index of suspicion in order to install a multimodal therapy in the context of a national protocol.

Keywords:

Bone Tumor;
Alveolar
Rhabdomyosarcoma of
the Bone;
FOXO-1;
Immunohistochemistry

Introducción

El Rabdomiosarcoma (RMS) es un tumor sólido maligno que se origina en células mesenquimáticas comprometidas con el desarrollo de músculo estriado. Es el tumor de partes blandas más frecuente en la infancia, con una incidencia anual de 4,5 casos nuevos por cada 1.000.000 personas menores de 15 años, 250 a 300 casos en Estados Unidos y 15 a 20 casos en Chile^{1,2}. Puede asociarse a síndromes familiares como Neurofibromatosis, Li-Fraumeni, Beckwith- Wiedemann o síndrome de Costello³. Histológicamente, las células tumorales se asemejan a las del músculo esquelético. Se clasifica de acuerdo a hallazgos histopatológicos en los subtipos embrionario, alveolar, pleomórfico y de células fusadas^{4,5}.

El RMS embrionario es el más frecuente y se asocia con un mejor pronóstico, con un 82% de sobrevida a 5 años, mientras que el RMS alveolar es clínicamente más agresivo debido a su propensión a presentar metástasis y recurrencias, con una sobrevida de 65% a 5 años⁶. Este subtipo muestra alteraciones genéticas características, como la traslocación t(2;13) (q35;q14) o la t (1;13) (p36;q14) que involucran a los genes FOXO-1 y PAX3 o PAX7. Estos genes conducen a la producción de nuevas proteínas de fusión que actúan como factores de transcripción e inhibidores de la diferenciación miogénica, con efectos oncogénicos^{7,8}, lo cual se correlaciona con la evolución clínica. Este grupo de RMS alveolar que expresan estos genes de fusión tiene un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico⁹.

Los pacientes con RMS embrionario y/o alveolar aún con FOXO-1 positivo y una enfermedad localizada, catalogada como de bajo riesgo, tienen una sobrevida sobre 80% con un tratamiento multimodal que incluye quimioterapia, cirugía y/o radioterapia

dependiendo esta última si hubo resección completa o control de la enfermedad primaria. Por otro lado, los pacientes con enfermedad metastásica o recurrente tienen una posibilidad de curar entre un 20 a 30%^{10,11}.

La localización más frecuente del RMS es cabeza, cuello y genitourinario masculino y femenino, además de tronco y extremidades. El RMS primario de hueso, ya sea embrionario o alveolar, es muy poco frecuente y su curso clínico tampoco está completamente definido. Su patogenia no está clara y el origen de la células tumoral no es de célula muscular esquelética diferenciada sino más bien de células troncales mesenquimáticas pluripotenciales con diferenciación músculo esquelética¹².

El objetivo de este artículo es describir la presentación clínica de un rabdomiosarcoma alveolar primario óseo en una escolar.

Caso Clínico

Escolar de 7 años, sexo femenino, sin antecedentes mórbidos destacables, con historia de dolor progresivo a nivel de muslo izquierdo y claudicación de dicha extremidad de 1 mes de evolución. No tuvo compromiso del estado general ni otra sintomatología.

Se realizó radiografía de la extremidad inferior izquierda, que mostró una imagen lítica ubicada en la diáfisis femoral, de bordes mal definidos, con áreas de interrupción de la cortical y reacción perióstica en "tela de cebolla". Se completó estudio con Resonancia Magnética que evidencia una lesión tumoral lítica con áreas de necrosis central y áreas circulares concéntricas de baja intensidad de señal en la zona cortical. No presentaba compromiso de partes blandas. Se efectuó cintigrama óseo que mostró sólo una captación irregular a nivel femoral izquierdo, desde región infratrocanterea hasta metáfisis inferior (figura 1).

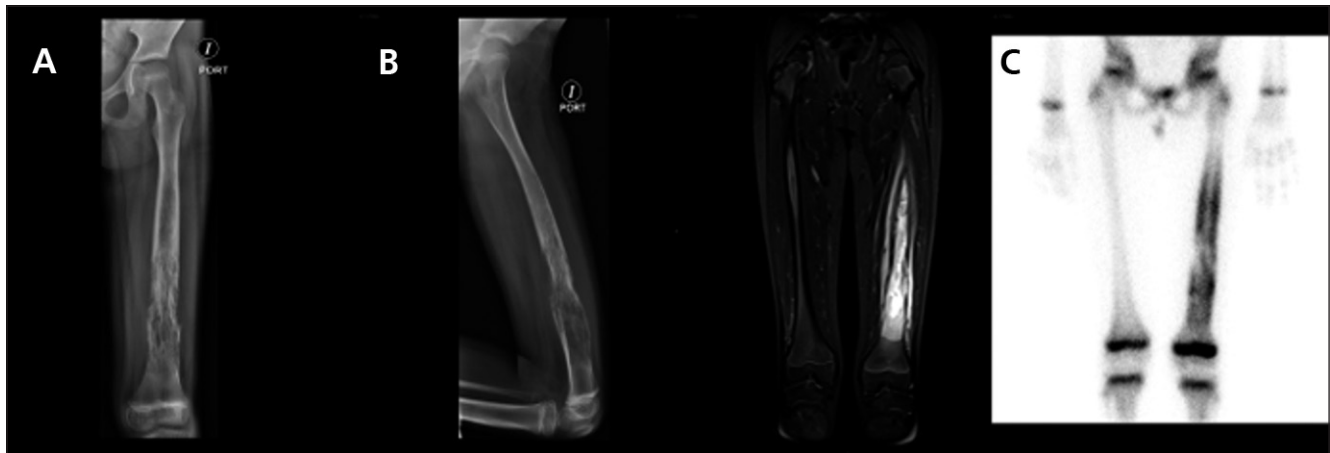


Figura 1. Estudio imagenológico de lesión primaria **A)** Rx de femur lesión lítica infiltrativa de bordes mal definidos con áreas de interrupción cortical en diáfisis distal. Fina reacción perióstica con aparente morfología en tela de cebolla. **B)** RM extensa lesión ósea con disrupción de la cortical y aumento de volumen de las partes blandas vecinas. **C)** Cintigrama óseo Tc-99 aumento captación irregular en diáfisis femoral izquierda, desde la región infratrocanterea hasta la metáfisis inferior.

Por las características clínicas e imagenológicas, se sospechó un Sarcoma de Ewing o un Osteosarcoma, por lo que se completó estudio con una biopsia. La tinción de Hematoxilina-Eosina mostró células pequeñas redondas y azules, con inmunohistoquímica para vimentina, desmina, miogenina positivas (figura 2), compatibles con RMS. Dada la poca frecuencia de este diagnóstico en un tumor óseo, se decidió repetir la biopsia para confirmación y además para realizar estudio genético complementario. Se realizó estudio por FISH que resultó positivo para gen FOXO-1 (Hospital Saint Jude USA), lo que es consistente con RMS alveolar. Posteriormente, se realizó etapificación tumoral con Tomografía Computada tórax, y mielograma, los que resultaron normales.

Inició quimioterapia de acuerdo a protocolo nacional para RMS localizado, con esquema de Vincristina-Actinomicina-Ciclofosfamida. El tratamiento fue bien

tolerado. La evaluación a la semana 12 de tratamiento mostró lesión lítica femoral mejor circunscrita, sin manifestaciones de enfermedad en otro sitio. Se realizó resección de lesión tumoral en bloque y colocación de injerto óseo, con bordes quirúrgicos libres. En la pieza operatoria se evidenció necrosis de un 50%.

La paciente evolucionó favorablemente y continuó con tratamiento quimioterápico hasta completar el protocolo en la semana 46. La evaluación de término de tratamiento demostró enfermedad en remisión.

En la actualidad, a 5 años del diagnóstico, la paciente está en buenas condiciones, presenta sólo claudicación leve, secundario a acortamiento leve de la extremidad inferior izquierda. De acuerdo a los criterios habituales, la paciente se considera curada de su enfermedad de base. Sin embargo, se mantendrá en control periódico para evaluar la aparición de secuelas o efectos a largo plazo del tratamiento quimioterápico.

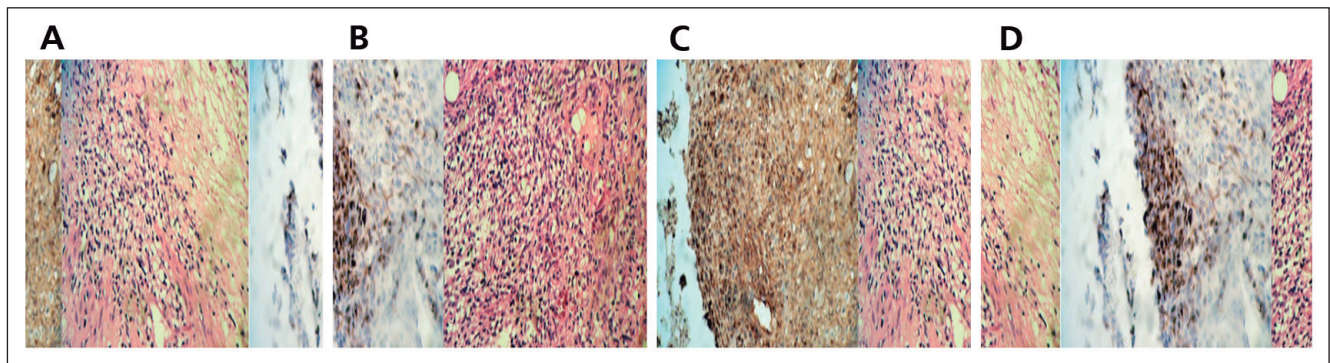


Figura 2. Estudio Biopsia ósea. **A y B:** Tinción de Hematoxilina-Eosina. Tumor de células pequeñas, redondas y azules; algunas células fusadas. **C:** Tinción de inmunohistoquímica para desmina. **D:** Tinción de inmunohistoquímica (IHQ) para miogenina. Ambas tinciones de IHQ muestran tinción citoplasmática intensa para los marcadores.

Discusión

El RMS es el tumor sólido de partes blandas más frecuente en la infancia. Morfológicamente forma parte de los llamados tumores de células pequeñas, redondas y azules, un grupo de neoplasias que constituyen un desafío diagnóstico en la edad pediátrica, ya que se trata de tumores con naturaleza biológica diversa y con diferentes grados de agresividad y con tratamientos determinados, por lo que es muy importante tener el diagnóstico con la mayor certeza posible. Esta familia de tumores la conforman Rabdomiosarcoma, Neuroblastoma, Sarcoma de Ewing-Tumor Neuroectodérmico Primitivo (PNET), Linfoma, Condrosarcomas, Tumor Rabdoide y Osteosarcoma. Estos tumores presentan características histológicas similares y la forma de diferenciarlos es a través de la inmunohistoquímica y de estudios genéticos^{13,14}.

El diagnóstico de RMS se basa en características histológicas mostrando un tumor de células pequeñas redondas y también células fusadas con una alta tasa mitótica. La inmunohistoquímica muestra positividad para marcadores de origen muscular como vimentina, miogenina y desmina. Desde el punto de vista anatómico patológico, el RMS se clasifica en diferentes subtipos con significado pronóstico, un subgrupo de buen pronóstico como RMS botroide, leiomiomasarcomatoso y de células fusadas, uno de pronóstico intermedio RMS embrionario y uno de mal pronóstico RMS alveolar¹⁵. Clínicamente se manifiesta como una masa y su sintomatología va a depender de la ubicación y de las estructuras vecinas que comprometa.

Las alteraciones genéticas también se correlacionan con las características histológicas y pronósticas, así el RMS embrionario presenta pérdida de la heterocigocidad en 11p15.5, mientras que los RMS alveolares en un 77% de ellos se presentan alteraciones genéticas a nivel del cromosoma 13, con traslocaciones recíprocas t(2;13)q35;q14) o t(1;13)(p36;q14), las que ya mencionamos antes, comprometen al gen FOXO1 generando nuevas proteínas de fusión que actúan como factores de transcripción de mayor potencia que las proteínas nativas impidiendo la diferenciación miogénica e inhibiendo apoptosis^{16,17}.

El RMS alveolar representa aproximadamente el 15 a 20% de todos los RMS. Se presenta con mayor frecuencia en edad escolar y puberal, localizándose con mayor frecuencia en extremidades. Habitualmente es un tumor más agresivo presentándose con mayor compromiso invasivo local y metastásico que el RMS embrionario¹⁸, por lo cual su pronóstico es más reservado con una mayor tasa de recurrencias y menor sobrevida.

El RMS alveolar asociado con fusión positiva para gen FOXO1 tiene peor pronóstico aún con tratamiento

multimodal agresivo y los factores que definen el resultado final son la edad del paciente, sitio de origen, tamaño tumoral, resecabilidad, presencia de metástasis en número, sitios y tejidos comprometidos así como el compromiso de ganglios regionales. Los pacientes con ganglios regionales comprometidos tienen menor sobrevida a 5 años (43%) que cuando no lo presentan (73%)¹⁸⁻²⁰. En el caso clínico presente, el tumor fue resecado completamente, con bordes libres y no había compromiso regional ni a distancia, lo que se asocia a mejor pronóstico.

El RMS primario de hueso, ya sea embrionario o alveolar, es muy raro. El compromiso óseo se presenta habitualmente como secundario a una masa de partes blandas que invade los tejidos vecinos o por el compromiso metastásico a nivel de médula ósea²¹. En el caso reportado las imágenes y la biopsia descartaron el compromiso de partes blandas tumoral, confirmando de esta forma que se trataba de un tumor primario óseo.

Existen muy pocos casos publicados en la literatura internacional. La revisión realizada por los autores sólo muestra 6 pacientes con RMS alveolar primario óseo en los cuales existe infiltración de médula ósea, sin que se describa un tumor primario localizable en otras zonas, pero no está descrita la presentación como un tumor óseo sin infiltración medular como en el presente caso²².

Los casos reportados de RMS alveolar primario de hueso y estudio genético de fusión positiva, muestran una mejor sobrevida comparada con los originados en tejido blando, lo que causa aún mayores dificultades en la mejor caracterización de este tipo tan infrecuente de presentación²².

El RMS alveolar de tejido blando comúnmente infiltra la médula ósea, lo que provoca un desafío diagnóstico, ya que puede simular los síntomas de una malignidad hematológica o de un tumor primario del hueso por lo que la biopsia es mandatoria en cada caso. El diagnóstico diferencial debe incluir el Sarcoma de Ewing, Linfoma no Hodgkin, condrosarcoma mesenquimático y el osteosarcoma con la variante de células pequeñas. Mientras la morfología de las células tumorales es similar, pequeñas y redondas, la neoplasia osteoide es de osteosarcoma y el cartílago hialino de condrosarcoma, así como las vacuolas intracitoplasmáticas o la estriación de las células tumorales son de RMS. Además del cuidadoso examen de la tinción con Hematoxilina-Eosina, la inmunohistoquímica incluyendo actina, vimentina, desmina, miogenina, CD99 y S100 es de indudable valor en el diagnóstico, también el examen molecular como la citometría de flujo (en enfermedades hematológicas) o el análisis genético del estado de fusión (t(11;22) en Ewing o FOXO1 en RMS) son ahora parte del panel de diagnóstico^{14,16}. La

inmunohistoquímica en nuestra paciente fue positiva para vimentina, desmina y miogenina y negativa para CD99.

Como el RMS es una entidad relativamente rara, los estudios cooperativos nacionales e internacionales han sido cruciales en el estudio de esta enfermedad. En nuestro país bajo el alero de PINDA, y en el marco regional latinoamericano con GALOP, se han desarrollado protocolos de tratamiento multimodal obteniendo una mejoría en la sobrevida global, pero esto no se ha reflejado en los pacientes con enfermedad metastásica o recurrente, lo que hace necesario nuevas terapias, como el enfoque con inmunoterapia o con un objetivo a nivel molecular o con un enfrentamiento diferente en cuanto a terapia local agresiva si el caso clínico lo permite²³⁻²⁵.

Conclusión

El RMS alveolar primario de hueso parece ser una entidad clínico patológica distinta, con mejor aparente conducta biológica, ya que siendo agresivo en su histología y aún con gen FOXO-1 positivo tiene mejor sobrevida que su contraparte, los tumores de tejidos blandos. Nuestra paciente a 5 años de su diagnóstico y siguiendo el tratamiento de acuerdo a protocolo está sin evidencia de enfermedad, lo que apoyaría esta mejor evolución en este grupo de pacientes. Es difícil

predecir su evolución por el bajo número de casos reportados hasta el momento. Si bien infrecuente, este tumor debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de los tumores primarios óseos de células pequeñas redondas y azules.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Ognjanovic S, Linaberry A, Charbonneau B, Ross J. Trends in childhood rhabdomyosarcoma Incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer* 2009; 115:4218-26 doi:10.1002/cncr.24465
- Vallebuona C. Primer informe del Registro Nacional de Cáncer infantil de Chile (menores de 15 años) RENCI. Quinquenio 2007-2011. Minsal 2018 http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20180117/asocfile/20180117150429/informe_renci_2007_2011registro_nacional_c_ncer_infantildepto_epidemiolog_aminsal2018.pdf última visita 28-04-2020
- Shern J, Chen L, Chmielecki J, et al. Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discov* 2014; 4:2161-31 doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0639.
- Xia S, Pressey J, Barr F. Molecular pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *Cancer Biol Therapy* 2002;1:97-104. doi:10.4161/cbt.51.
- Whittle S, Hicks M, Roy A, Vasudevan S, Reddy K, Venkatramani R. Congenital spindle cell rhabdomyosarcoma. *Pediatric Blood Cancer* 2019; 66: e27935. doi:10.1002/pbc.27935.
- Meza J, Anderson J, Pappo A, Meyer W. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3844-51. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3801.
- Oberlin O, Rey A, Sánchez de Toledo J, et al. Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk non metastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long term results from the international society of pediatric oncology MMT95 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2457-65. doi: 10.1200/JCO.2011.40.3287.
- Davis R, Barr F. Fusion genes resulting from alternative chromosomal translocations are overexpressed by gene-specific mechanisms in alveolar rhabdomyosarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94 (15): 8047-51. doi: 10.1073/pnas.94.15.8047.
- Davicioni E, Anderson JR, Buckley JD, Meyer WH, Triche TJ. Gene expression profiling for survival prediction in pediatric rhabdomyosarcomas: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1240-6. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1268. Epub 2010 Feb.
- Dantonello T, Int-Veen C, Schuck A, et al. Survival following disease recurrence of primary localized alveolar rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1267-73. doi: 10.1002/pbc.24488.
- Malempati S, Hawkins D. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:5-10. doi: 10.1002/pbc.24118.
- Horvai A. Bones, joints and soft tissue tumors. In: Kunmar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins & Cotran Pathologic*

- basis of disease. 9th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015 . p. 1179-226.
13. Coffin C. The new international rhabdomyosarcoma classification, its progenitors and considerations beyond morphology. *Adv Anat Pathol*. 1997;4:1-16
 14. Rajwanshi A, Srinivas R, Upasana G. Malignant small round cell tumors. *J Cytol* 2009;26(1):1-10. doi: 10.4103/0970-9371.54861
 15. Walther C, Mayrhofer M, Nilsson J, et al. Genetic heterogeneity in rhabdomyosarcoma revealed by SNP array analysis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016 Jan;55(1):3-15. doi: 10.1002/gcc.22285. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26482321
 16. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2002;20(11):2672-9.
 17. Gallego Melcón S, Sánchez de Toledo Codina J. Rhabdomyosarcoma: present and future perspectives in diagnosis and treatment. *Clin Transl Oncol*. 2005;7(1):35-41.
 18. Weiss AR, Lyden ER, Anderson JR, et al. Histologic and clinical characteristics can guide staging evaluations for children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group soft tissue sarcoma committee. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3226-32.
 19. Hibbits E, Chi Y, Hawkins D, et al. Refinement of risk stratification for childhood rhabdomyosarcoma using FOXO1 fusion status in addition to established clinical outcome predictors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Med* 2019; 8: 6437-48. doi:10.1002/cam4.2504.
 20. Rodeberg D, García-Henriquez N, Lyden E, 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* 2011;29(10):1304-11. doi: 10.1200/JCO.2010.29.4611.
 21. Karagiannis P, Guth N, Thoennisen G, et al. Alveolar rhabdomyosarcoma confined to the bone marrow with no identifiable primary tumour using FDG-PET/CT. *Clin Sarcoma Res* 2015; 5:24. doi:10.1186/s13569-015-0039-6.
 22. Balogh P, Bánusz R, Csóka M, Váradi Z, Varga E, Sápi Z. Primary alveolar rhabdomyosarcoma of the bone: two cases and review of the literature. *Diag Pathol* 2016;11:99. doi:10.1186/s13000-016-0552-9.
 23. Hawkins D, Spunt S, Skapek S. COG Soft Tissue Sarcoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: soft tissue sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1001-8. doi: 10.1002/pbc.24435.
 24. Sepúlveda L, Villarreal M, Reyes M, Tordecilla J, Salgado C, Varas M. Sarcoma de partes blandas. Rabdomiosarcoma. Protocolo Nacional PINDA 2006.
 25. Chen C, Dorado Garcia H, Scheer M, Henssen. Current and future treatment strategies for rhabdomyosarcoma. *Front Oncol* 2019;9: 1458. doi: 10.3389/fonc.2019.01458.