Gaceta Mexicana de Oncologia

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Radioterapia para el tratamiento del rabdomiosarcoma en pacientes pediátricos

Cindy Sharon Ortiz-Arce[1] y Luis Alberto Tavares-de la Paz[2]*

[1]Radiooncóloga, Servicio de Oncología del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Servicio de Radioterapia del Hospital de Especialidades de la UMAE CMN Bajío, IMSS; [2]Cirujano oncólogo, Servicio de Oncología del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guajanato, México

Resumen

El rabdomiosarcoma (RMS) es el tumor maligno de tejido blando más frecuente en la infancia; la falla local es la principal causa de mortalidad y morbilidad y el uso de la radioterapia (RT) es fundamental para el tratamiento, permite mejorar el control local de la enfermedad, ya que la mayoría de las fallas se deben a progresión de algún componente local. A lo largo del tiempo, en diversos estudios, con el uso de mejores esquemas de quimioterapia se ha demostrado que es factible disminuir la dosis y tamaños de campos de radiación, de acuerdo a las características de cada paciente, logrando aplicar dosis menores a los 45 Gy de manera segura. A pesar de que la RT 3D (conformal) se ha considerado como el estándar de tratamiento para los pacientes pediátricos, la RT de intensidad modulada ofrece el potencial de mejorar la dosis recibida al volumen blanco y disminuir la dosis a órganos críticos circundantes. Los avances en las técnicas de RT y la guía por imagen intentan reducir los riesgos de complicaciones en niños que requieren tratamiento y permiten incrementar la conformalidad, permitiendo menor exposición de los tejidos sanos a la radiación; la terapia de protones es el más reciente avance en RT para pacientes pediátricos, dado que produce menores efectos colaterales. En conclusión, a pesar de que se busca tratar de omitir la RT, hasta el día de hoy esta se considera parte fundamental en el tratamiento de los pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS. Utilizando dosis menores e implementando técnicas modernas de RT se consiguen tasas de respuesta similares con menor toxicidad.

Palabras clave: *Rabdomiosarcoma. Pacientes pediátricos. Radioterapia.*

Radiotherapy for rhabdomyosarcoma treatment in pediatric patients

Abstract

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common malignant soft tissue tumor in childhood; local failure is the main cause of mortality and morbidity and the use of radiotherapy is fundamental for treatment, it allows improving local control of the disease, since most of the failures are due to progression of some local component. Over time, in various studies, with the use of better chemotherapy schemes, it has been shown that it is feasible to reduce the dose and size of radiation fields, according to the characteristics of each patient, achieving doses less than 45 Gy safely. Although conformal radiotherapy (RT) has been considered as the standard of treatment for pediatric patients, intensity modulated RT offers the potential to improve the dose received to the target volume and decrease the dose to surrounding critical organs. The advances in the techniques

Correspondencia:
*Cindy Sharon Ortiz-Arce
E-mail: drasharonortiz@gmail.com

Fecha de recepción: 21-08-2018
Fecha de aceptación: 01-03-2019
DOI: 10.24875/j.gamo.19000169

Disponible en internet: 12-06-2019
Gac Mex Oncol. 2019;18:113-117
www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

of RT and the image guidance try to reduce the risks of complications in children that require treatment and allow increasing the conformality, allowing less exposure of healthy tissues to radiation; proton therapy is the most recent advance in radiotherapy for pediatric patients since it produces less collateral effects. In conclusion, although it is an objective trying to omit RT, nowadays it is considered as a fundamental part in the treatment of pediatric patients diagnosed with RMS, using lower doses and implementing modern RT techniques, allowing similar response with less toxicity.

Key words: *Rhabdomyosarcoma. Pediatric cancer. Radiotherapy.*

Antecedentes

El rabdomiosarcoma (RMS) es el tumor maligno de tejido blando más frecuente en la infancia; representa aproximadamente el 3.5% de los casos de cáncer en niños, con una incidencia de 4-4.8 casos nuevos por millón por año en menores de 20 años[1]. En México presenta una incidencia de 2.5 por millón por año, con una mayor incidencia en la mujer 2:1[2].

La respuesta a la radioterapia (RT) del RMS se conoce desde 1940 utilizando dosis altas (50-60 Gy), consideradas suficientes para el control local (CL) de la enfermedad de hasta el 90% e incluyendo grandes volúmenes de tratamiento; diversos estudios han demostrado que es factible disminuir la dosis y tamaños de campos de radiación en ciertos grupos de pacientes[3].

Radioterapia en el rabdomiosarcoma

El objetivo de la RT en el tratamiento del RMS es ofrecer CL, en conjunto con otros tratamientos (quimioterapia [QT] con o sin cirugía [Qx]). Para definir el tratamiento con RT en los pacientes con RMS se requiere definir los factores pronósticos, entre los que se encuentran:

– Edad: los lactantes tienen una sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 5 años del 57% y supervivencia global (SG) a 5 años del 76%, tienen una menor tolerancia a la QT por lo cual requieren menores dosis de tratamiento y se debe evitar otorgar tratamientos con RT; los preescolares y escolares entre 1 y 9 años, tienen una SLE a 5 años del 815 Y SG a 5 años del 87%; los niños mayores y adolescentes tienen una SLE a 5 años del 68% y SG a 5 años del 76% dado que con una mayor frecuencia presentan características clínicas e histológicas de alto riesgo como el subtipo histológico, afección ganglionar y presencia de metástasis[4].
– Localización. De acuerdo con el sitio en el cual se originan, el pronóstico se considera favorable en la órbita, cabeza y cuello no parameníngeos (PMN), paratesticular, ginecológicos, vías biliares, genitourinario (GU) no vejiga o próstata; se considera desfavorable la localización en sitios PMN, vejiga, próstata y extremidades (Tabla 1)[5].
– Tamaño tumoral. Pacientes con tumores menores de 5 cm tienen una mejor supervivencia en comparación con aquellos con tumores mayores; tanto el diámetro como el volumen se relacionan con el pronóstico de la enfermedad. El riesgo de muerte aumenta de acuerdo con el incremento en el tamaño[6], con un riesgo relativo de 3.5 para tumores de 5 cm, de 3.7 para tumores de 10 cm, de 1.8 en volumen de 25 cm^3 y de 6 con volumen de 200 cm^3.
– Etapa clínica. De acuerdo con el sistema prequirúrgico del *Intergroup RMS Study* (IRS) (Tabla 2).
– Metástasis. La presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico confiere un peor pronóstico, mismo que se modifica por otros factores como la histología, localización y número de sitios metastásicos; por ejemplo los tumores GU diferentes a vejiga o próstata tienen un mejor pronóstico respecto a otras localizaciones y la presencia de 2 o menos metástasis tiene un mejor pronóstico con respecto a tener más de 3 metástasis. Los principales sitios de enfermedad metastásica son pulmón, hueso, medula ósea y ganglios linfáticos (GL) regionales[6].

Tabla 1. Riesgo de acuerdo con la localización

Localización	Sitios
Favorable	Órbita
	Cabeza y cuello no PMN
	Ginecológico: vulva, vagina y útero
	Paratesticular
	Vías biliares
	GU no vejiga o próstata
Desfavorable	PMN: órbita, nasofaringe, cavidad nasal, senos paranasales, fosa infratemporal, oído medio y región mastoidea
	GU vejiga y próstata
	Extremidades

GU: genitourinario; PMN: parameníngeo.

Tabla 2. Estratificación del *Intergroup RMS Study*

Etapa	Sitios	T	N	M
I	Órbita, cabeza y cuello no PMN, GU no vejiga o próstata	T1/2 A o B	N0/1, NX	M0
II	GU vejiga/próstata, extremidad, cráneo, PMN, tronco, RTP	T1/2 A	N0/1, NX	M0
III	GU vejiga/próstata, extremidad, cráneo, PMN, tronco, RTP	T1/2 B	N0/1, NX	M0
IV	Cualquiera	T1/2 A o B	N0/1, NX	M1

T: tamaño tumoral; N: ganglios linfáticos; M: metástasis; PMN: parameníngeos; GU: genitourinario; RTP: retroperitoneo.

– Resecabilidad. De acuerdo con el estudio ISR-III, la SG se modifica de acuerdo con la presencia del residual, teniendo una SG a 5 años mayor al 90% en Qx sin residual (R0), del 80% con residual microscópico (R1) y del 70% con residual macroscópico (R2)[7]; para evaluar la respuesta al tratamiento se recomienda realizar tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET-CT), tener resultado negativo en ambos estudios es de mejor pronóstico respecto a tener una TC con enfermedad visible, una PET-CT negativa confiere mejor sobrevida libre de recurrencia (SLR)[8].
– Estratificación posterior al tratamiento. Se basa en la extensión de la resección y en la evaluación ganglionar; dependiendo de la localización, si es factible realizar la resección completa el pronóstico mejora (Tabla 3).
– Clasificación por riesgo. Se basa en la etapa clínica previa al tratamiento y el grupo posquirúrgico. Se consideran de bajo riesgo todos los RMS embrionarios no metastásicos, en sitio favorable y los completamente resecados; de riesgo intermedio todos los RMS alveolares no metastásicos y los embrionarios en sitio desfavorable que no fueron completamente resecados, y de riesgo alto todos los RMS metastásicos[9] (Tabla 4).

Tabla 3. Grupos de acuerdo con el Intergroup RMS Study

Grupos de acuerdo con el IRS		
Grupo		**Descripción**
I		Sin enfermedad residual
	A	Localizado, completamente resecado, confinado al sitio de origen
	B	Localizado, completamente resecado, infiltra a través del sitio de origen
II		Enfermedad residual microscópica
	A	Márgenes positivos, GL negativos
	B	Márgenes negativos, GL positivos
	C	Márgenes positivos, GL positivos
III		Enfermedad residual macroscópica
	A	Solo toma de biopsia
	B	Enfermedad visible después de más del 50% de resección del primario
IV		Enfermedad metastásica al diagnóstico

RMS: rabdomiosarcoma; GL: ganglios linfáticos.

En el tratamiento del RMS, la falla local es la principal causa de mortalidad y morbilidad, con recurrencias reportadas de 15 al 37%; obtener CL con el uso de RT es fundamental para mejorar la SG, dado que la mayoría de las fallas en niños y adolescentes se deben a progresión de algún componente local[10].

Los avances en las técnicas de RT y la RT guiada por imagen (IGRT) permiten incrementar la conformalidad del tratamiento, reduciendo márgenes y permitiendo una menor exposición a la radiación de los tejidos sanos[11].

Los estudios del IRS buscan disminuir las dosis de RT en pacientes con histología favorable; en el más reciente (ISR V) se aplicaron tratamientos con 36 Gy en pacientes con histología alveolar del grupo I, pacientes con residual microscópico sin involucro ganglionar, 45 Gy en enfermedad residual macroscópica y localización orbitaria y 36-41.4 Gy en pacientes con tumores de cabeza y cuello superficiales, tumores de vía biliar, tumores ginecológicos que van a cirugía de segunda intención con márgenes negativos o residual microscópico[9,12]. Por otra parte, los estudios International Society of Paediatric Oncology (SIOP) han investigado si es posible modificar u omitir las terapias locales con la finalidad de disminuir la toxicidad, dependiendo de la respuesta al tratamiento sistémico; por ejemplo en el estudio SIOP MMT 89 se omite la RT o la Qx con respuesta completa al tratamiento sistémico[13].

Radioterapia de intensidad modulada

La RT de intensidad modulada (IMRT) utiliza modificadores del haz para modular la intensidad de radiación

Tabla 4. Clasificación por riesgo

Riesgo	Grupo RMS
Bajo	RMS embrionario no metastásico
	Sitio favorable, etapa I sin importar el grado de resección inicial
	Grupo I y II, no metastásicos, sitio desfavorable
Intermedio	RMS alveolar no metastásico
	RMS embrionario grupo III, no resecados por completo, sitio desfavorable
Alto	RMS metastásico

RMS: rabdomiosarcoma.

sobre el campo de tratamiento, con la finalidad de que la dosis se conforme cerca o dentro del volumen blanco; esta técnica puede utilizar múltiples haces de radiación de tamaños e intensidades variables para irradiar el tumor con precisión y exactitud. La intensidad de radiación de cada parte del haz es controlada y la forma puede cambiar o diversos haces pueden utilizarse en cada tratamiento. El objetivo de la IMRT es modificar la radiación para evitar o reducir la exposición de tejidos sanos y limitar los efectos adversos[14].

A pesar de que la RT 3D se ha considerado como el estándar de tratamiento para los pacientes pediátricos, la IMRT ofrece el potencial de mejorar la dosis recibida al volumen blanco y disminuir la dosis a órganos críticos circundantes en comparación con la conformal. En el protocolo COG D9803 se incluyeron 616 pacientes, de los cuales 179 recibieron tratamiento con IMRT o RT 3D y contaban con información suficiente para el análisis; de estos pacientes, una mayor proporción tratados con IMRT recibieron dosis > 50 Gy. La mayoría de los pacientes incluidos presentaron localización PMN, seguidos de tumores GU en vejiga o próstata. La toxicidad aguda fue similar entra los pacientes tratados con RT conformal y con IMRT, a excepción de que los pacientes tratados con IMRT tendieron a presentar mayor leucopenia y menor trombocitopenia o menor desarrollo de dermatitis. Respecto a los planes de tratamiento, con IMRT se lograron en un mayor número de casos una cobertura del volumen de planeación (PTV) del 95% de la dosis de prescripción, así como una dosis promedio y máxima al PTV y al volumen tumoral mayores respecto a los planes con RT 3D, sin diferencias en el índice de heterogeneidad, V5, V10 y V20 recibidos al cerebro, médula espinal, quiasma, cóclea contralateral, parótida, cristalinos y glándula pituitaria, mientras que se observó una menor V20 y dosis promedio con los planes de IMRT al tallo cerebral. Respecto al riesgo existente de carcinogénesis después de tratamiento con RT en pacientes jóvenes, el uso de IMRT provoca un elevado interés, al considerar una cantidad mayor de tejido periférico no específico recibiendo dosis bajas de radiación[15].

Terapia de protones

La terapia de protones es una forma de RT externa que utiliza partículas subatómicas cargadas positivamente, las cuales tienen la propiedad de tener una baja dosis de entrada y la falta de dosis de salida para liberar un tratamiento altamente conformado con una mínima dosis a tejidos normales circundantes[16]. Robert Wilson publicó en 1946 una propuesta para un acelerador lineal que produce haces de protones para tratamiento de lesiones profundas en humanos[17] y en 1954 en el laboratorio de Lawrence Berkeley se trató de forma experimental el primer paciente con terapia de protones[18].

Los avances recientes en RT intentan reducir los riesgos de complicaciones en niños que requieren tratamiento con radiación; hasta el día de hoy, la terapia de protones se considera el más reciente avance en RT y se utiliza cada día con más frecuencia en pacientes pediátricos, dado que ha demostrado menores efectos colaterales respecto a los tratamientos con fotones. El tratamiento con protones ha logrado disminuir la dosis aplicada a órganos de riesgo, manteniendo una adecuada cobertura del volumen de tratamiento y permitiendo el escalamiento de dosis sin comprometer el CL, la SLR y la SG[19].

En un estudio retrospectivo Vern-Gross, et al. (2016) reportaron los patrones de falla en niños tratados con terapia de protones, en donde se incluyeron 66 pacientes con un CL a 2 años del 88% y una SG del 89%; del total de pacientes analizados, 11 pacientes presentaron recurrencia, 9 niños y 2 niñas; siete de ellos con localización del tumor primario PMN, 2 en cabeza y cuello y 2 de próstata/vejiga, 7 con histología embrionaria y 2 alveolar. Por tamaño tumoral, 8 medían más de 5 cm, 3 con extensión intracraneal y 8 se estatificaron en estadio III. La dosis promedio que recibieron fue 50.4 Gy. Las recurrencias se clasificaron como dentro del campo (> 80% del volumen de la recurrencia recibió > 95% de la dosis de prescripción), marginales (> 20% y < 80% del volumen de la recurrencia recibió > 95% de la dosis de prescripción) o fuera del campo de tratamiento (< 20% del volumen de la recurrencia

recibió > 95% de la dosis de prescripción); siendo el total de las recurrencias consideradas dentro del campo, 1 desarrolló enfermedad ganglionar simultánea. La toxicidad permanente reportada fue limitada a 9 pacientes que desarrollaron cataratas, 4 pacientes con requerimiento de terapia hormonal de reemplazo y 1 paciente con pérdida auditiva unilateral. El tiempo promedio a la recurrencia fue en promedio de 16 meses posterior a la RT. Concluyeron que el uso de clinical target volume (CTV) limitados, el uso de BOOST con terapia de protones no incrementa las recurrencias marginales en pacientes con RMS con características desfavorables[20].

Ladra, et al. (2014) reportaron una SLE del 69%, SG del 78% y CL del 81% a 5 años en pacientes tratados con QT basada en vincristina, actinomicina y ciclofosfamida o vincristina, actinomicina e ifosfamida ** terapia de protones en pacientes menores de 21 años con RMS; el CL a 5 años fue del 93% en enfermedad de bajo riesgo y del 77% en la de riesgo intermedio sin reportes de toxicidad mayor a grado 3 durante el seguimiento[23]. Al hacer una comparación dosimétrica entre los planes de IMRT y planes conformales se observa una menor necesidad de campos de tratamiento utilizando terapia de protones, con un promedio de 7 campos para tratamientos con IMRT y de 3 para tratamiento con protones; en ambos tipos de tratamientos se logró que el 100% del volumen recibiera el 95% de la dosis de prescripción. La dosis integral (total de energía depositada) calculada para terapia de protones fue de 18 joules (J), mientras que fue de 32 J para la IMRT, demostrando una mayor protección de los órganos de riesgo con la terapia de protones respecto a la IMRT[24].

Conclusión

A pesar de que en los estudios más recientes se busca tratar de omitir la RT, hasta el día de hoy se considera parte fundamental en el tratamiento de los pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS. Mediante el uso de mejores esquemas de quimioterapia, se pueden disminuir las dosis utilizadas y al implementar técnicas modernas de RT, incluyendo la IMRT, la IGRT y la terapia de protones, se ha logrado alcanzar las mismas tasas de respuesta y disminuir la toxicidad secundaria del tratamiento.

Referencias

1. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. Cancer. 1995;75(8):2186-95.
2. Rivera-Luna R. Conceptos generales del cáncer infantil en México. La investigación en la oncología pediátrica. En: Rivera-Luna R, editor. Oncología pediátrica. Ciudad de México: Intersistemas; 2002. pp. 1-13.
3. Pérez-Villanueva H. Guía de tratamiento para rabdomiosarcoma. [Internet]. Ciudad de México: Hospital Infantil de México, Servicio de Radioterapia; 2010 [consultado en 2018]. Disponible en: http://himfg.com.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/GRadioteRabdomiosarcomas.pdf
4. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. J Clin Oncol. 2009;27(20):3391-7.
5. Ferrari A, Miceli R, Meazza C, Zaffignani E, Gronchi A, Piva L, et al. Soft tissue sarcomas of childhood and adolescence: the prognostic role of tumor size in relation to patient body size. J Clin Oncol. 2009;27(3):371-376.
6. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma–a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. J Clin Oncol. 2003;21(1):78-84.
7. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol. 1995;13(3):610-30.
8. Dharmarajan KV, Wexler LH, Gavane S, Fox JJ, Schoder H, Tom AK, et al. Positron emission tomography (PET) evaluation after initial chemotherapy and radiation therapy predicts local control in rhabdomyosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(4):996-1002.
9. Levy CF, Weller LH. Rhabdomyosarcoma and other soft-tissue sarcomas. En: Lanzkowsky P, editor. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5.ª ed. Academic Press; 2010. pp. 505-23.
10. Michalski JM, Meza J, Breneman JC, Wolden SL, Laurie F, Jodoin M, et al. Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiación therapy for localized parameningeal rhabdomyosarcoma in Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group trials II through IV. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:1027-38.
11. Curtis AE, Okcu MF, Chintagumpala M, Teh BS, Paulino AC. Local control after intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73:173-7.
12. MacDonald SM, Ladra M, Friedmann AM, Tarbell NJ, Constine LS. Rhabdomyosarcoma. En: Constine LS, Tarbell NJ, Halperin EC, editores. Pediatric radiation oncology 2016. 6.ª ed. Lipincott Wolters Kluwer; 2016. pp. 934-1054.
13. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Third study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOP Malignan Mesenchymal Tumor 89. J Clin Oncol. 2005;23(12):2618-28.
14. Mills MD, Woo SY. History of IMRT. En: Nishimura Y, Komaki R, editores. Intensity-Modulated Radiation Therapy. Springer; 1995. pp. 3-14.
15. Lin C, Donaldson SS, Meza JL, Anderson JR, Lyden ER, Brown CK, et al. Effect of radiotherapy techniques (IMRT VS. 3D-CRT) on outcome in patients with intermediate risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803. A Report from the Children´s Oncology Group. Int J Radiation Oncology Biol Rhys. 2012;(82)5:1764-70.
16. Bonnett DE. Current developments in proton therapy: a review. Phys Med Biol. 1993;38(19):1371-92.
17. Wilson RR. Radiological use of fast protons. Radiology. 1946;47:487-91.
18. Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, McCombs RK, Roberts JE, Anger HO, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. Cancer Res. 1958;18(2):121-34.
19. Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, Tarbell NJ, Yock TI. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74:179-86.
20. Vern-Gross TZ, Indelicato DJ, Bradley JA, Rotondo RL. Patterns of failure in pediatric rhabdomyosarcoma after proton therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96(5):1070-7.
21. Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, Friedmann AM, Yeap BY, Goebel CP, et al. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 2014;32(33):3762-70.
22. Ladra MM, Eddington SK, Mahajan A, Grosshans D, Szymonifka J, Khan F, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. Radiother Oncol. 2014;113 (1):77-83.