

RABDOMIOSARCOMA ORBITARIO: DIFICULTADES CON EL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO EUROPEO

ORBITAL RHABDOMYOSARCOMA: DIFFICULTIES WITH EUROPEAN TREATMENT PROTOCOL

OLIVIER PASCUAL N¹, PERALTA CALVO JM², ABELAIRAS GÓMEZ JM²

RESUMEN

Objetivo, material y método: Presentar la experiencia en el manejo del rhabdomiosarcoma orbitario en nuestro centro a lo largo de 21 años. Se revisan 12 casos de rhabdomiosarcoma orbitario pediátrico y los resultados del tratamiento en términos de mortalidad y morbilidad, comparándolos con otros estudios publicados.

Resultados/Conclusiones: El manejo del rhabdomiosarcoma orbitario siguiendo el protocolo europeo conlleva unos resultados pobres comparados con los del protocolo americano. La radioterapia precoz y la cirugía excisional completa podrían jugar papel en el manejo de estos tumores.

Palabras clave: Rhabdomiosarcoma, orbitario, tratamiento.

ABSTRACT

Purpose, Material and methods: To present the experience in management of orbital rhabdomiosarcoma over 21 years in our centre. Review of the 12 cases of paediatric rhabdomiosarcoma and results of treatment in terms of mortality and morbidity comparing our results with other studies.

Results/Conclusion: Management of orbital rhabdomiosarcoma following the European Protocol leads to poor results compared with the American protocol. Early radiotherapy and complete tumoral excision could play a role in management of this tumour (*Arch Soc Esp Ophthalmol* 2005; 80: 331-338).

Key words: Rhabdomiosarcoma, orbital, treatment.

INTRODUCCIÓN

El rhabdomiosarcoma (RMS) es el tumor orbitario maligno más frecuente en la infancia así como el sarcoma de partes blandas más frecuente en la población pediátrica (1). La incidencia exacta de

este tumor en España se desconoce, pero se supone similar a la de EEUU cifrada en 4,5 casos por millón en niños menores de 14 años (2).

Hasta los años 70 el único tratamiento descrito para este tipo de tumores era la exenteración acompañada o no de radio y quimioterapia. Con ocasión

Recibido: 13/12/04. Aceptado: 17/6/05.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

¹ Licenciada en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Comunicación presentada en el LXXIX Congreso de la S.E.O. (Valencia 2003).

Correspondencia:

N. Olivier Pascual
C/. Ramón Gómez de la Serna, 23, 4.º C
28035 Madrid
España
E-mail: nurolpa@msn.com

de los estudios multicéntricos I a IV del Rhabdomyosarcoma Study Committee (1972-1991) se establecieron nuevos protocolos de tratamiento que lograron que la supervivencia a los tres años pasara de un 25% en 1970 al 93% de 1991 (3). Resultados semejantes se obtuvieron por el grupo europeo de la sociedad Internacional de Oncología Pediátrica en los estudios MMT 84 y 89 que alcanzan una supervivencia del 86% a los cinco años (4).

El presente trabajo pretende reflejar la experiencia en el manejo del RMS basada en el protocolo europeo, revisar la forma de presentación clínica y las opciones terapéuticas del rhabdomyosarcoma orbitario en nuestro servicio durante 21 años, así como analizar el resultado en términos de supervivencia, anatómico y funcional de este tumor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de serie de casos. Se emplearon las historias clínicas de todos aquellos pacientes diagnosticados de rhabdomyosarcoma orbitario que fueron tratados y seguidos en la sección de Oftalmología pediátrica de nuestro centro desde enero de 1982 hasta junio de 2003.

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 9.0 (SPSS Inc.).

La asociación entre datos cualitativos se realizó mediante el test de la Chi-cuadrado. El tiempo libre de enfermedad se estudió mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de dicho tiempo entre grupos se realizó con el test de Mantel-Cox (test log-rank) y la relación entre tiempo hasta recidiva y edad al diagnóstico se estudió mediante un modelo de regresión de Cox univariante. Todos las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos con $p < 0,05$.

RESULTADOS

La serie comprende un total de doce casos de rhabdomyosarcoma diagnosticados, tratados y seguidos en el servicio de Oftalmología Pediátrica de nuestro centro a lo largo de 21 años consecutivos (de 1982 a 2003).

La distribución por sexos de la serie es de nueve varones y tres mujeres, lo que resulta en una relación de 3:1.

Tabla I. Resultados

Distribución por sexos	Varones	9 (75%)
	Mujeres	3 (25%)
Edad al diagnóstico (meses)	Media: 93,3	
	Desviación Típica: 36,3	
	Mínimo: 5	
	Máximo: 152	
	Percentiles 25: 84 50: 95,5 75: 152,5	
Ojo afectado	Derecho	4 (33,3%)
	Izquierdo	8 (66,7%)
Tratamiento Inicial	Quimioterapia	11 (91,7%)
	Quimioterapia + Radioterapia	1 (8,3%)
Recidiva tumoral	Si	10 (83,3%)
	No	2 (16,7%)
Radioterapia	Si	11 (91,7%)
	No	1 (8,3%)
Exenteración Orbitaria	Si	3 (25%)
	No	9 (75%)
Metástasis Intracraneales	Si	2 (16,7%)
	No	10 (83,3%)
Exitus	Sí	1 (8,3%)
	No	11 (91,7%)

Las edades al diagnóstico oscilan entre los 5 meses en el caso del paciente más joven y 12 años el mayor, con una media de 93,33 meses (7 años y 9 meses) y una desviación típica de 36,39 meses. En ocho casos el lado afecto es el izquierdo frente a cuatro casos del derecho (tabla I).

El tiempo mínimo de seguimiento es de 30 meses (2 años y 4 meses) y el máximo de 172 meses (14 años y 3 meses) con una media de tiempo de seguimiento de 94,45 meses (7 años y 8 meses).

En cuanto a la clínica inicial al diagnóstico el 63,6% debutaron con tumoración visible o palpable o bien en el curso de pruebas de imagen por otro motivo y un 54,5% de los pacientes presentaban alteraciones de la motilidad extraocular (tabla II).

El diagnóstico se realizó en todos los casos mediante biopsia excisional. El tipo histológico fue en todos casos rhabdomyosarcoma embrionario. El

Tabla II. Clínica al diagnóstico

Síntomas al diagnóstico	
Tumoración visible o palpable	7 (63,6%)
Alteración de la motilidad	6 (54,5%)
Exoftalmos	3 (25%)
Edema Palpebral/Pseudocelulitis	1 (8,3%)
No consta	1 (8,3%)

esquema de tratamiento inicial, siguiendo el protocolo europeo (12) fue en todos los casos de quimioterapia y en uno de los casos se comenzó directamente con radio y quimioterapia combinadas (tabla III).

Se produjo recidiva tumoral en el 83,3% (diez) de los casos y en todos ellos fue necesaria la aplicación de radioterapia, siguiendo de nuevo el protocolo europeo. Además, ocho (66,7%) de los pacientes precisaron a lo largo del seguimiento una reintervención quirúrgica por persistencia o recidiva de la tumoración.

En un caso hubo de realizarse radioterapia holocraneal por presencia de extensión intracraneal del tumor, lo que representa un 8,3% del total.

La frecuencia de metástasis fue del 16,7% (dos casos) localizándose éstas a nivel intracraneal en ambos. Se produjo un fallecimiento (8,3%) en el caso del paciente que presentaba extensión intracraneal del tumor ya en el momento del diagnóstico.

Tanto la radioterapia como la cirugía de rescate conllevan una importante morbilidad, siendo esta última además mutilante en un porcentaje importante ya que tres de los pacientes de la serie precisaron una exenteración orbitaria a lo largo del seguimiento. En otros casos las secuelas fueron alteraciones secundarias de la motilidad extraocular, con o sin diplopía asociada, en un 41% de los casos y ptosis en un 33,3%. La radioterapia también produjo una importante morbilidad: queratitis radiactiva en un 66,7%, radiodermatitis en un 25% y catarata en un 16,7% de los pacientes.

Otras consecuencias menos frecuentes de la radioterapia fueron: atrofia facial, dispersión pigmentaria retiniana, heterocromía de iris, vasculari-

zación corneal, distiquiasis y simbléfaron con un 8,3% (un caso) cada una de ellas.

Los resultados finales en términos de recidiva y tiempo libre de enfermedad resultaron los siguientes: solo dos pacientes no recidivaron en el tiempo de seguimiento. El tiempo libre de enfermedad oscila entre 5 y 40 meses (3 años y 4 meses). La media de tiempo libre de enfermedad fue de 54,17 meses con un error estándar de 24,88 y un intervalo de confianza al 95% de (8,41-105,93). La mediana es de 20 meses con un error estándar de 2,89 y un intervalo de confianza al 95% (14,34-25,66) (fig. 1).

Observando la gráfica de supervivencia (fig. 1) puede verse que el 100% de las recidivas se produce en los primeros 40 meses tras la instauración del tratamiento y que la mayoría de ellas se producen entre los 15 y los 25 meses.

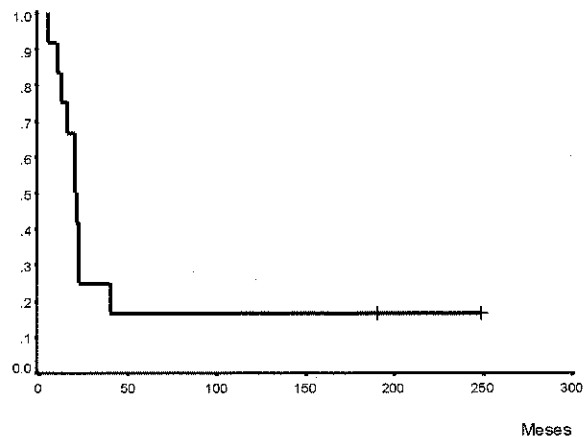


Fig. 1: Curva de análisis de Supervivencia (Kaplan Meyer) para variable «tiempo libre de enfermedad».

Tabla III. Resumen tratamiento y resultados

Caso	Sexo	Tipo histológico	Edad diag. (meses)	Ojo	Tto. inicial	Recidiva	Tiempo libre enfermedad (meses)	RT	Qx	Exenteración	Metást	Exitus
1	V	Embrionario	91	OI	QT + RT	No	—	Sí	No	No	No	No
2	V	Embrionario	59	OI	QT	Sí	10	Sí	No	No	No	No
3	V	Embrionario	5	OI	QT	Sí	20	Sí	Sí	Sí	Intracraneal	Sí
4	V	Embrionario	110	OD	QT	No	—	No	No	No	Intracraneal	No
5	M	Embrionario	96	OI	QT	Sí	22	Sí	Sí	No	No	No
6	V	Embrionario	117	OI	QT	Sí	40	Sí	Sí	No	No	No
7	V	Embrionario	127	OI	QT	Sí	20	Sí	Sí	No	No	No
8	V	Embrionario	93	OD	QT	Sí	12	Sí	Sí	Sí	No	No
9	V	Embrionario	90	OD	QT	Sí	5	Sí	Sí	No	No	No
10	M	Embrionario	98	OI	QT	Sí	21	Sí	Sí	No	No	No
11	M	Embrionario	82	OD	QT	Sí	22	Sí	Sí	Sí	No	No
12	V	Embrionario	152	OI	QT	Sí	16	Sí	No	No	No	No

Tto.: tratamiento; RT: radioterapia; diagn.: diagnóstico; Qx: cirugía; V: varón; M: mujer.

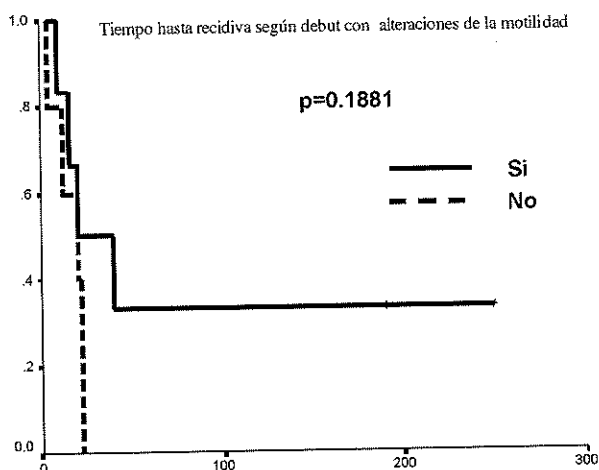


Fig. 2: Curva de supervivencia según debut como alteraciones de la motilidad.

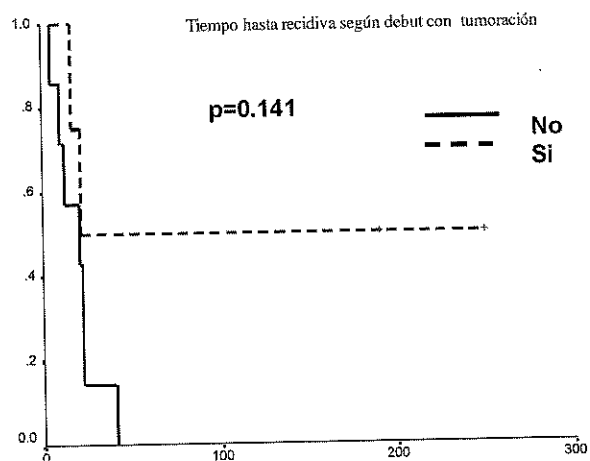


Fig. 3: Curva de supervivencia según debut como masa orbitaria.

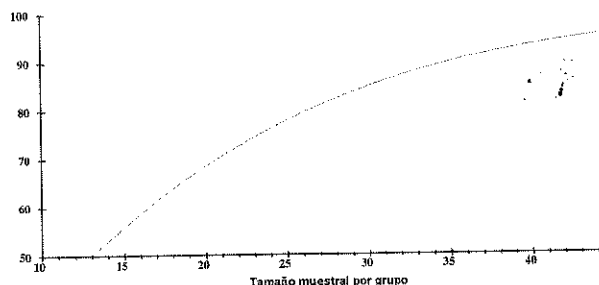


Fig. 4: Estimación del tamaño muestral/Potencia según el modo de debut usando el test estadístico de Mantel-Cox (Log-rank test).

Buscando relaciones entre factores epidemiológicos y tiempo hasta la recidiva se aprecia una cierta tendencia a menor tasa de recidiva y recidiva más tardía en aquellos que debutan como alteración de la motilidad respecto a los que lo hacen como más visible o palpable (figs. 2 y 3). Se intentó determinar cual sería el tamaño muestral necesario para poder tener una asociación estadísticamente significativa entre los dos grupos de síntomas al diagnóstico y la supervivencia expresada en términos de tiempo libre de enfermedad, mediante el análisis con test de Mantel-Cox se ve que para una potencia del 80% harían falta al menos 25 pacientes en cada uno de los grupos (fig. 4).

DISCUSIÓN

Los estudios del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group entre los años 1972-1991 (IRS-I, IRS-II, IRS-III) (5-9), han permitido reconocer el papel que juegan el tipo histológico, localización del tumor primario y la extensión de la enfermedad para establecer el pronóstico a largo plazo. La órbita se considera una localización de pronóstico favorable, sobre todo en su variante histológica más frecuente, la embrionaria. La supervivencia puede mejorar aumentando las dosis de quimioterápicos, sobre todo de los agentes alquilantes como ha demostrado el último estudio clínico del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group IV, con una supervivencia de más del 95% a 5 años (10).

El grupo europeo de la Sociedad Internacional de Oncología ha obtenido resultados similares en sus estudios MMT 86 y 89, con una supervivencia del 86% tras 5 años de seguimiento (11,12). El tratamiento comprende sólo quimioterapia de corta duración, y reserva la radioterapia local para las recidivas o la presencia de tumor residual tras la quimioterapia.

Los dos grupos coinciden en que la quimioterapia aislada de Vincristina y Actinomomicina D es suficiente para el rhabdomyosarcoma orbitario embrionario no metastático en caso de respuesta completa tras los primeros ciclos de quimioterapia, pero divergen en la indicación de la radioterapia versus quimioterapia más intensa en caso de respuesta parcial.

La figura 5 muestra el protocolo de tratamiento europeo. Se propone quimioterapia inicial en todos los casos, añadiendo radioterapia sólo en aquellos

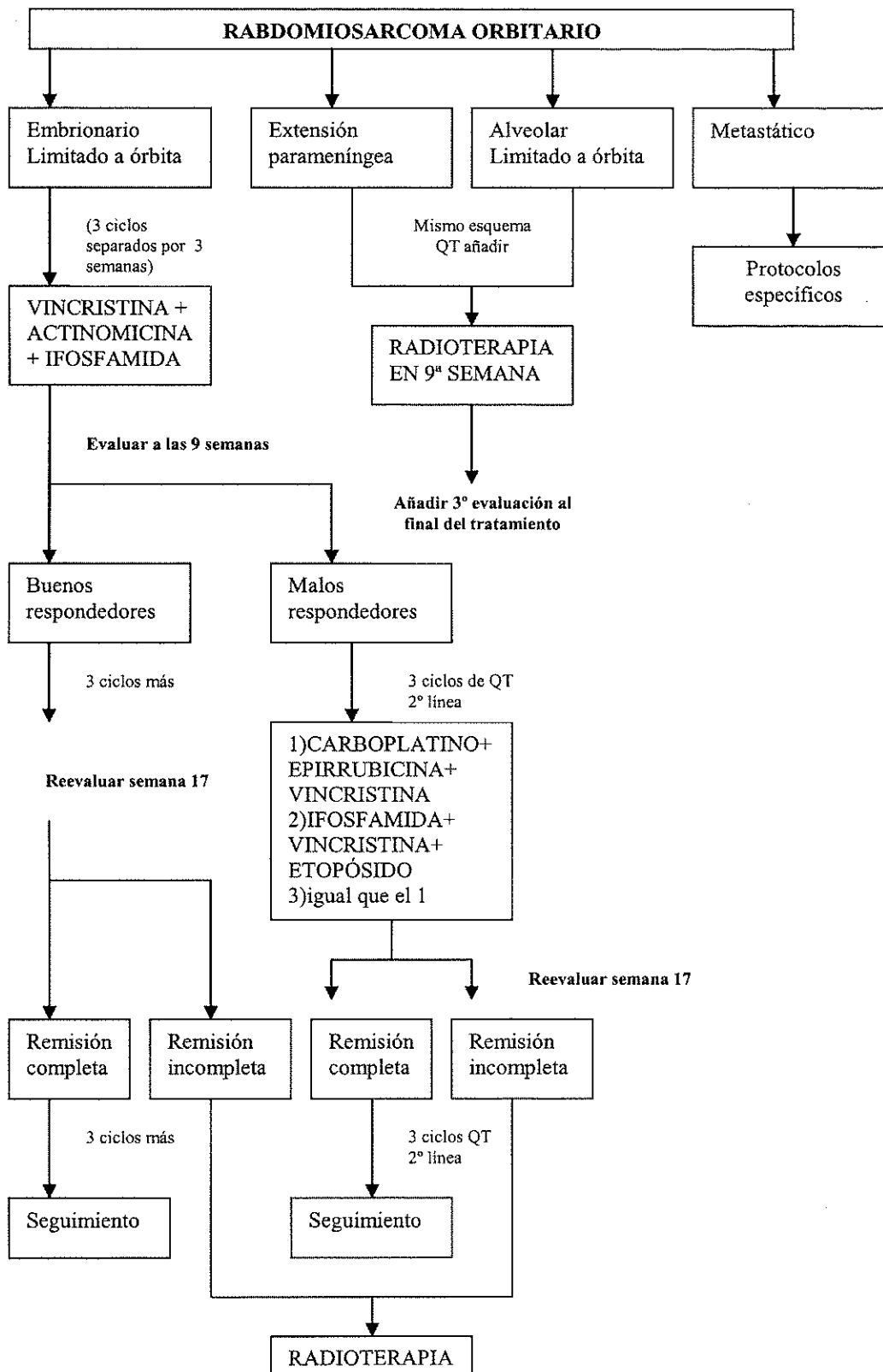


Fig. 5: Protocolo de tratamiento del Rabdomiosarcoma SIOP MMT-95.

casos de variante alveolar limitado a la órbita, pobre respuesta a la quimioterapia o recidiva.

El protocolo americano realiza un estadiaje diferente del tumor (tabla IV) y aplica patrones de tratamiento en los que la radioterapia tiene indicación en un mayor número de casos que en el europeo (tabla V) (13). Otra diferencia fundamental entre ambos esquemas consiste en el énfasis del esquema americano en la resección de la mayor cantidad de tumor posible. Esto no se contempla en el protocolo europeo para el que la biopsia para confirmar el diagnóstico sería suficiente.

No se plantea competir en representatividad con las grandes series multicéntricas publicadas en la literatura, nuestra experiencia con doce casos resulta menor que la de éstas pero no parece desdeñable, considerando que se trata de un único centro. Aunque Shields (14) en el 2001 presenta 33 casos de un total de 21.000 pacientes vistos en su sección a lo largo de 25 años consecutivos, Ducrey (4) presenta 8 casos a lo largo de 35 años.

Analizando nuestros resultados se observa que siguiendo el protocolo europeo que deja a la radioterapia como tratamiento de segunda línea, finalmente hubo que aplicarla en el 91,7% de los casos (11 de los 12 niños) debido a la alta tasa de recidivas. El protocolo europeo defiende la biopsia como

forma de diagnóstico y en él la cirugía no juega en ningún momento un papel terapéutico a diferencia de lo que ocurre en el caso del Intergroup Study Group, en el que el estadiaje que se obtiene después de la cirugía excisional determina la aplicación o no de tratamiento intensivo quimio y radioterápico. Esta diferente forma de abordar el tratamiento podría explicar la alta tasa de recidiva obtenida en nuestro centro en la que 10 de los 12 niños recidivaron frente al 20% de la serie de Shields con el protocolo americano.

La recidiva local se produce mayoritariamente (80%) entre los meses 10 y 25 del seguimiento, pero especialmente (50%) entre los 15 y 25 meses, siendo esto un dato importante a la hora de planificar el seguimiento de estos niños. Estos resultados son semejantes a los de las series europeas en la que se basa nuestro esquema de tratamiento.

La recidiva local se ha relacionado con peores resultados funcionales (exenteración, enucleación) así como con un aumento del riesgo de metástasis locales y a distancia (13). Proporcionar en un mayor número de pacientes la erradicación del tumor en un solo tiempo, evitando las recidivas locales resulta pues un objetivo importante que parece claro que no se consigue con el esquema de tratamiento europeo que venimos empleando.

Tabla IV. Estadiaje del rhabdomiosarcoma del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group Staging Classifications

I	Enfermedad localizada con resección completa tanto por impresión macroscópica como por confirmación histológica de bordes libres y ausencia de afectación linfática.
Ia	Confinado al músculo u órgano de origen.
Ib	Afectación por contigüidad fuera del músculo u órgano de origen.
II	Enfermedad residual y/o afectación de adenopatías regionales.
IIa	Tumor microscópicamente reseado con evidencia microscópica de enfermedad residual sin evidencia de restos tumorales macroscópicos ni afectación ganglionar locorregional.
IIb	Enfermedad regional (afectación de adenopatías regionales) con resección completa sin evidencia microscópica de enfermedad residual
IIc	Enfermedad regional con extirpación macroscópica completa pero evidencia microscópica de enfermedad residual.
III	Resección incompleta con biopsia o evidencia de enfermedad macroscópica residual.
IV	Metástasis a distancia presente al diagnóstico.

Tabla V. Protocolo de tratamiento del rhabdomiosarcoma orbitario en los grupos I, II y III

Grupo	Radioterapia *	Quimioterapia
I	No	V# A † x 32 semanas (régimen 44, VA)
II	4,140 cGy IFC §	VA
III	5,049 cGy IFC o 5,940 cGy IHF **	VA + C ## x 52 semanas (régimen 41, VAC) o VA + I †† x 52 semanas (régimen 42, VAI) o VI + E §§ x 52 semanas (régimen 43, VIE)

*: La radioterapia comenzará en la semana nueve de tratamiento; #V: vincristina; †A: actinomicina D; § IFC: irradiación fraccionada convencional; ** IHF: irradiación hiperfraccionada; ## C: ciclofosfamida; †† I: ifosfamida; §§ E: etopósido.

Es conocida la iatrogenia de la radioterapia aplicada en la órbita (5,15,16), que limita su aplicación en el protocolo europeo. Sin embargo, a tenor de los resultados obtenidos, se comprende la necesidad de su indicación primaria. El hecho de diferir su utilización no ha podido evitar su aplicación en un porcentaje importante de niños (11 de los 12), y ha supuesto realizar en un número no desdeñable de casos reintervenciones quirúrgicas (8 de 12 niños: 66,6%) con importantes secuelas funcionales (alteraciones de la motilidad, ptosis...) o mutilantes (en nuestra serie hay 3 niños exenterados).

Intentando salvar esta dicotomía otros autores están proponiendo el manejo mediante braquiterapia del rabdomiosarcoma orbitario y, aunque de resultados prometedores, éstas técnicas deben validarse y demostrar una eficacia superior a los protocolos ya establecidos en el manejo de estos tumores (17-19).

BIBLIOGRAFÍA

1. Desjardins L. Les tumeurs en ophtalmo-pédiatrie. Diagnostic et stratégie thérapeutique. *J Fr Ophtalmol* 2000; 23: 926-939.
2. Lyons C, Rootman J. Rhabdomyosarcoma. In Taylor D. *Paediatric Ophthalmology*. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 1997; 334-351.
3. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3091-3102.
4. Ducrey N, Nenadov-Beck M, Spahn B. Update of orbital rhabdomyosarcoma therapy in children. *J Fr Ophtalmol* 2002; 25: 298-302.
5. Raney RB, Anderson JR, Kollath J, Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Heyn R, et al. Late effects of therapy in 94 patients with localized rhabdomyosarcoma of the orbit: Report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-III, 1984-1991. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 413-420.
6. Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, Gehan E, Ruymann F, Webber B, et al. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the intergroup rhabdomyosarcoma studies I and II. *Intergroup Rhabdomyosarcoma Committee. J Clin Oncol* 1990; 8: 443-452.
7. Lawrence W Jr, Hays DM, Heyn R, Tefft M, Crist W, Beltangady M, et al. Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1987; 60: 910-915.
8. Wharam M, Beltangady M, Hays D, Heyn R, Ragab A, Soule E, et al. Localized orbital rhabdomyosarcoma. An interim report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *Ophthalmology* 1987; 94: 251-254.
9. Heyn R, Ragab A, Raney RB Jr, Ruymann F, Tefft M, Lawrence W Jr, et al. Late effects of therapy in orbital rhabdomyosarcoma in children. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1986; 57: 1738-1743.
10. Baker KS, Anderson JR, Link MP, Grier HE, Qualman SJ, Mauer HM, et al. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2427-2434.
11. Rousseau P, Flamant F, Quintana E, Voute PA, Genet JC. Primary chemotherapy in rhabdomyosarcomas and other malignant mesenchymal tumors of the orbit: results of the International Society of Pediatric Oncology MMT 84 Study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 516-521.
12. Stevens MC, Oberlin O, Rey A. Non metastatic rhabdomyosarcoma: experience from the SIOP MMT 89 Study. *Med Ped Oncol* 1994; 23: 171.
13. Shields JA, Shields CL. Rhabdomyosarcoma: review for the Ophthalmologist. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 39-57.
14. Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Demirci H. Clinical Spectrum of primary orbital rhabdomyosarcoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 2284-2292.
15. Feki J, Fourati M, Tounsi L, Djavanmardi C, Abbes F, Sellami A, et al. Complications oculo-orbitaires de la radiotherapie à propos de deux observations et une revue de la littérature. *Tunis Med* 1998; 76: 1005-1008.
16. Fiorillo A, Migliorati R, Vassallo P, Cavale G, Trauma F, Fariello I, et al. Radiation late effects in children treated for orbital rhabdomyosarcoma. *Radiother Oncology* 1999; 53: 143-148.
17. Abramson DH, Fass D, McCormick B, Servodidio CA, Piro JD, Anderson LL. Implant brachytherapy: a novel treatment for recurrent orbital rhabdomyosarcoma. *J AAPOS* 1997; 1: 154-157.
18. Mannor GE, Rose GE, Plowman PN, Kingston J, Wright JE, Vardy SJ. Multidisciplinary management of refractory orbital rhabdomyosarcoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 1198-1201.
19. Tyl JW, Blank LE, Koornneef L. Brachytherapy in orbital tumors. *Ophthalmology* 1997; 104: 1475-1479.

