

Protocolo de Tratamiento para Rabdomiosarcoma
Adaptado del Estudio del Grupo Interdisciplinario para el Rabdomiosarcoma (IRSIV)

Eficacia del Protocolo de Tratamiento de Rabdomiosarcoma adaptado del estudio del Grupo Interdisciplinario para el Rabdomiosarcoma (IRS IV) en niños del Hospital Infantil de México

Antecedentes: El rabdomiosarcoma es una neoplasia que requiere abordaje interdisciplinario coordinado para obtener adecuadas tasas de curación con preservación de la función de los órganos afectados. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, la sobrevida obtenida de 1996 a 2003 fue menor al 25%, los resultados de los grupos internacionales obtienen tasas de sobrevida alrededor del 60%.

Justificación: La tasa de curación de los pacientes con Rabdomiosarcoma en el Hospital Infantil de México es de 22% con un esquema de tratamiento IRS III, los resultados obtenidos con este esquema a nivel internacional fue de 65%. Para alcanzar esta tasa de curación, se requiere de la adecuada integración de los especialistas involucrados en el diagnóstico y tratamiento. Por lo anterior, se propone la integración de una clínica de sarcomas interdisciplinaria que siga los lineamientos del grupo de Rabdomiosarcoma IRS IV.

Objetivos: Mejorar la tasa de curación de los pacientes con rabdomiosarcoma tratados en el Hospital Infantil de México mediante el empleo del esquema de tratamiento IRS IV. Integrar una clínica interdisciplinaria para el tratamiento de los pacientes con rabdomiosarcoma. Aumentar la tasa de curación de los pacientes con rabdomiosarcoma tratados en el Hospital Infantil de México a 50%. Integrar un grupo interdisciplinario para el tratamiento del rabdomiosarcoma que incluya a oftalmólogo, otorrinolaringólogo, neurocirujano, cirujano oncólogo, oncólogo, radioterapeuta, psico-oncólogo, trabajo social y rehabilitación. Valorar la eficacia del protocolo IRS IV en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Determinar la toxicidad del protocolo IRS IV en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Hipótesis: La tasa de curación de los pacientes con rabdomiosarcoma tratados por un grupo que integre a todos los especialistas involucrados puede ser elevada de 22% a 50% mediante el uso del protocolo IRS IV en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Metodología: Se realizará un estudio clínico prospectivo no aleatorizado que incluye a los pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma del Hospital Infantil de México Federico Gómez diagnosticados de octubre de 2004 a octubre de 2009 que no hayan recibido tratamiento previo y autoricen el consentimiento informado. Se excluye a aquellos que rechacen el tratamiento de quimioterapia o que por sus condiciones sociodemográficas no

puedan apegarse al tratamiento. Se eliminará a los que desarrollen hipersensibilidad a alguno de los fármacos, abandonen el tratamiento o tengan progresión de la enfermedad, los eliminados serán incluidos en un análisis de intención de tratamiento. Se utilizará estadística descriptiva, análisis de Kaplan Meier y prueba de log rank.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. ANTECEDENTES	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
4. JUSTIFICACIÓN	7
5. OBJETIVOS	8
6. HIPÓTESIS	8
7. METODOLOGÍA	9
8. PLAN DE ANÁLISIS	36
9. CRONOGRAMA	36
10. RESULTADOS ESPERADOS	36
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	37
12. ANEXOS	40

Eficacia del Protocolo de Tratamiento de Rabdomiosarcoma adaptado del estudio del Grupo Interdisciplinario para el Rabdomiosarcoma (IRS IV) en niños del Hospital Infantil de México

INTRODUCCIÓN

El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de tejidos blandos más común en pediatría y requiere de un abordaje interdisciplinario coordinado para alcanzar la curación. La participación de diversos especialistas involucrados en el manejo de esta neoplasia es conocido como tratamiento multimodal y debe incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia. Gracias a la integración de grupos de estudio con la participación de dichas especialidades, la sobrevivida libre de evento de los pacientes con RMS se ha incrementado notablemente (25% en 1970 vs. 70% en 1991) (1,2).

El RMS puede presentarse en diferentes sitios del organismo por lo que el abordaje diferirá notablemente si se trata de un primario localizado en senos paranasales a uno localizado en extremidad inferior, incluso las vías de diseminación y comportamiento biológico son variables dependiendo del sitio primario e histología del tumor. Por lo anterior, el equipo involucra a un gran número de especialistas quirúrgicos como oftalmólogos, neurocirujanos, otorrinolaringólogos, cirujanos oncológicos y, en algunas ocasiones, ortopedistas. Debido a que las tres modalidades terapéuticas se ven involucradas en el tratamiento, se debe protocolizar el tiempo para la adecuada intervención de cada una de ellas con el fin de alcanzar un control adecuado del primario, control de la enfermedad sistémica y preservación de la función y estética del órgano afectado.

Por lo tanto, es indispensable integrar a todos estos especialistas en un grupo enfocado al tratamiento de los pacientes con RMS empleando un protocolo que nos permita alcanzar tasas de curación similares a las obtenidas por los grupos multihospitalarios del primer mundo. El protocolo que ha probado tasas de curación más

altas a nivel internacional es el IRS IV y por lo tanto será el adoptado para el manejo de nuestros pacientes.

ANTECEDENTES

El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma más común de tejidos blandos en pediatría y constituye aproximadamente el 2.9% de todas las neoplasias en menores de 20 años con 350 casos diagnosticados en los Estados Unidos cada año. (3) En el Hospital Infantil de México ocupa el 7º lugar en frecuencia en un estudio realizado en nuestro departamento con 10-12 casos nuevos diagnosticados cada año. (4) Se derivan de células mesenquimatosas inmaduras que deberían de dar origen al linaje de músculo esquelético, pero estos tumores pueden originarse en tejidos en los que normalmente no se encuentra músculo estriado. Cerca de las dos terceras partes de los pacientes con RMS son diagnosticados antes de los 6 años de edad y afecta más comúnmente al género masculino que al femenino. Prácticamente se pueden originar en cualquier parte del organismo pero su comportamiento biológico se ve influido por la edad, sitio de origen e histología. Por ejemplo, los tumores de cabeza y cuello son más frecuentes en pacientes menores de 8 años y de histología embrionaria en tanto que los tumores de extremidad afectan a adolescentes y la histología alveolar es más frecuente. La variedad botroide se considera única y afecta a sitios como vagina y vejiga.

Debido a lo heterogéneo de estos tumores, cada institución tendrá un pequeño número de casos de cada sitio o histología, limitando la información que se pueda obtener para mejorar las estrategias terapéuticas; para un mejor estudio y tratamiento de estos tumores fue necesaria la creación de grupos multi-institucionales que consiguieran mejorar el pronóstico y disminuir las secuelas del tratamiento. Así, se formaron dos grandes grupos cooperativos: el Intergrupo para el Estudio del Rabdomiosarcoma (IRS), el Estudio Alemán Multicéntrico (CWS) y el estudio cooperativo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (MMT 84). Con la formación de estos grupos se pudo obtener información que llevó a la mejora de las tasas de curación de 25% en 1970 hasta 70% en 1991. (5-7) Sin embargo, en nuestro hospital la tasa de curación no rebasa el 25%. En un estudio retrospectivo realizado por nuestro departamento, se encontraron

60 pacientes evaluables de 1990 a 2000, se dividieron en dos grupos de acuerdo al tratamiento que recibieron. De 1990 a 1996 recibieron hasta 6 esquemas diferentes de tratamiento obteniendo una sobrevida libre de evento de 17%. De 1996 a 2000 se empleó un solo esquema de tratamiento modificado del estudio IRS III (7), aún así, sólo se obtuvo sobrevida de 25% a expensas de los pacientes con rhabdomyosarcoma genitourinario que suelen ser de buen pronóstico. En dicho trabajo se encontró que aunque los pacientes recibían un mismo esquema de quimioterapia, la intervención quirúrgica y de radioterapia se efectuaba en tiempos diferentes a los marcados en el protocolo. Se identificó que la tasa de abandono disminuyó de 66% a 22% y que la sobrevida global se aumentó a 40%. (8) Sin embargo, esta sobrevida reportada es inferior a la obtenida por los estudios iniciales del IRS, probablemente debido a la falta de manejo interdisciplinario de los pacientes.

El grupo del IRS reportó sus primeros resultados en 1988. Se incluyeron 686 pacientes menores de 21 años. El tratamiento propuesto fue vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida con variaciones al agregar doxorubicina, radioterapia o administrar la quimioterapia en pulsos. La sobrevida libre de evento para toda la cohorte fue de 55%. Se concluyó que no había mejoría significativa al incluir radioterapia en los pacientes con grupo clínico I tratados con VAC o de administrar ciclofosfamida a bajas dosis por vía oral en aquellos con grupo II o al agregar doxorubicina a los del grupo III y IV. (5)

El IRS II estudio 999 pacientes elegibles, se concluyó que la ciclofosfamida no contribuía a mejorar la sobrevida de los pacientes en grupo clínico I y II, la quimioterapia administrada en pulsos repetitivos aumentó la sobrevida en pacientes del grupo III pero no del IV, la doxorubicina no fue superior a la actinomicina D y estuvo asociada con toxicidad fatal, la radioterapia fue estandarizada para aquellos con sitios parameningeos. Se alcanzó una sobrevida libre de evento para toda la cohorte de 63%. (6)

El estudio III mostró una mejora en la sobrevida libre de progresión de 65% contra 55% obtenido en el II. La mayor parte de la mejoría se debió a que los pacientes con características de alto riesgo aumentaron su sobrevida de 74% contra 58%. Se obtuvo también mejoría en los pacientes con enfermedad localizada en cualquier sitio primario, pero no se observó ninguna mejora en los pacientes con enfermedad metastásica. Se identificó que los tumores de órbita y los genitourinarios no primarios de vejiga ni próstata como sitios de buen pronóstico. Una aportación importante del IRS III fue que el uso de regímenes con doxorubicina disminuyeron el mal pronóstico de los pacientes con

histología alveolar y la mejora de la sobrevida en algunos pacientes con histología favorable. (7)

El objetivo principal del estudio IRS IV fue evaluar de forma comparativa la eficacia de ifosfamida y etopósido además de evaluar la radiación hiperfraccionada contra la radioterapia convencional buscando mejorar el control local y disminuir las secuelas a largo plazo. (9) Para esta evaluación se realizó un estudio comparativo que dividió a los pacientes en tres grupos según el esquema de quimioterapia: VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida), VIE (vincristina, ifosfamida, etopósido) y VAI (vincristina, actinomicina D e ifosfamida); además de cirugía y en algunos casos radioterapia. Se concluyó que los tres esquemas fueron igualmente efectivos para los pacientes con enfermedad local o regional y más efectivos para los tumores de histología embrionaria que los esquemas utilizados previamente en IRS I a III. También se concluyó que los pacientes con tumores embrionarios paratesticulares grupo 1 y todos aquellos con tumores de órbita o párpado del grupo ½ pueden ser curados con el empleo de Vincristina y Actinomicina D con radioterapia. (10) Para este estudio se propuso una clasificación estratificó a los pacientes en grupos de riesgo de acuerdo al grupo clínico, sitio primario, histología, afectación de nódulos linfáticos tamaño del tumor y presencia de metástasis. Se incluyeron 883 pacientes y la sobrevida libre de evento obtenida en este estudio fue de 77%.

El estudio CWS 86 del grupo alemán agrupó 372 pacientes y utilizó un sistema de estadificación postquirúrgico, la quimioterapia consistió en Vincristina, actinomicina d, ifosfamida y doxorubicina. La radioterapia se administró de la semana 10 a 13 junto con el segundo ciclo de quimioterapia. La sobrevida libres de evento obtenida fue de 59%.(11)

El estudio de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica trató 186 pacientes con RMS no metastásico en el estudio MMT 84. Se consideró sólo 3 ciclos de quimioterapia a base de VAI para pacientes con tumores completamente resecaos y de 6 a 10 ciclos para aquellos con resección incompleta. La diferencia entre el MMT 84 y el IRS fue la omisión de la radioterapia o la segunda cirugía para los pacientes que obtuvieron remisión completa sólo con quimioterapia. Se dio radiación a los mayores de 5 años con tumores parameningeos y a mayores de 12 años con tumor en cualquier sitio. La sobrevida libre de evento reportada en este estudio fue de 53%, ésta es inferior a los pacientes de riesgo similar tratados bajo el esquema IRS III e IRS IV.(12)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es posible aumentar la tasa de curación de 22% a 50% en los pacientes con rabdomiosarcoma tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez mediante el empleo del esquema de tratamiento IRS IV?

¿Puede integrarse un grupo interdisciplinario para el tratamiento del RMS con los especialistas involucrados en su tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

La tasa de curación para pacientes con Rabdomiosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es de 22% actualmente mediante el uso de un protocolo modificado del Grupo Interdisciplinario para el Estudio de Rabdomiosarcoma (IRS) III; a pesar de que la tasa de curación referida en este estudio en los Estados Unidos fue de 65%. Como causas principales para este fracaso podemos citar la falta de integración de los esfuerzos terapéuticos de los diferentes especialistas involucrados en el tratamiento de estos pacientes y la intervención tardía de los equipos encargados del control local con la consecuente alta frecuencia de recaídas al sitio primario con diseminación de la enfermedad. El formar una clínica que integre a los diferentes especialistas involucrados en el manejo de pacientes con RMS permitirá una mejor planeación del tratamiento e intervención oportuna de cada una de las disciplinas terapéuticas apegadas a un protocolo de tratamiento probado internacionalmente (IRS IV) con la consiguiente mejora en la tasa de curación y calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVOS

GENERAL

1. Mejorar la tasa de curación de los pacientes con rabdomiosarcoma tratados en el Hospital Infantil de México mediante el empleo del esquema de tratamiento IRS IV.
2. Integrar una clínica interdisciplinaria para el tratamiento de los pacientes con rabdomiosarcoma.

ESPECIFICOS

1. Aumentar la tasa de curación de los pacientes con rabdomiosarcoma tratados en el Hospital Infantil de México a 50%.

2. Integrar un grupo interdisciplinario para el tratamiento del rabdomiosarcoma que incluya a oftalmólogo, otorrinolaringólogo, neurocirujano, cirujano oncólogo, oncólogo, radioterapeuta, psico-oncólogo, trabajo social y rehabilitación.
3. Valorar la eficacia del protocolo IRS IV en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
4. Determinar la toxicidad del protocolo IRS IV en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

HIPOTESIS

La tasa de curación de los pacientes con rabdomiosarcoma tratados por un grupo que integre a todos los especialistas involucrados puede ser elevada de 22% a 50% mediante el uso del protocolo IRS IV en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico prospectivo que incluya a todos los pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma diagnosticados en el Hospital Infantil de México que no hayan recibido tratamiento antineoplásico previo a su ingreso a esta institución.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se planea incluir a todos los pacientes nuevos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma que acudan al Hospital del 1 de agosto de 2004 al 31 de julio de 2007. Esperamos incluir un promedio de 12 pacientes por año para un total de 36 pacientes. Los resultados obtenidos se compararán con los obtenidos en nuestra institución de 1996 a 2003.

INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos se podrán obtener por interrogatorio directo e indirecto, así como revisión del expediente clínico y se consignarán en la hoja de recolección de datos anexada.

Se introducirán los datos de cada paciente en una base de datos de SPSS que pueda ser actualizada frecuentemente.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 0 a 17 años con diagnóstico de Rabdomiosarcoma confirmado por el departamento de Patología del Hospital Infantil de México.

2. Sin tratamiento previo.
3. Consentimiento informado firmado por el padre, madre o tutor responsable del paciente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que por condiciones sociodemográficas no puedan apegarse al plan de tratamiento.
2. Pacientes que declinen el tratamiento antineoplásico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que desarrollen hipersensibilidad a algunos de los fármacos antineoplásicos del esquema de tratamiento.
2. Pacientes que abandonen el tratamiento previo a su conclusión.
3. Pacientes que por la toxicidad del tratamiento deban ser cambiados de esquema terapéutico.

Todos los pacientes eliminados serán tomados para el análisis de intención de tratamiento.

DEFINICIÓN DE LA INTERVENCIÓN

1. INTEGRACIÓN DE LA CLÍNICA DE SARCOMAS:

Se convocará a los siguientes especialistas involucrados en el manejo de Rabdomiosarcoma para la integración del grupo interdisciplinario y se solicitará sus aportaciones para la elaboración del protocolo que servirá a la vez de manual de procedimientos de la clínica:

- a) Oncología: Dr. Sergio Gallegos Castorena.
Dra. Aurora Medina Sanson.
- b) Cirugía Oncológica: Dr. Pablo Lezama del Valle.
- c) Medicina Nuclear: Dr. Carlos Martínez Duncker
- d) Otorrinolaringología: Dr. Carlos de la Torre González.
- e) Oftalmología: Dr. Manuel Rodríguez Almaraz
Dr. Marco Antonio Ramírez

f) Patología: Dr. Stanislaw Sadowinski Pine

g) Radiología: Dra. Bertha Lilia Romero

Dra. Pilar Diez Suárez

h) Radioterapia: Dr. Heynar Pérez Villanueva

Una vez aprobado el manual por todos los participantes con sus aportaciones, se someterá a la evaluación del Comité de Investigación para su evaluación.

En todos los casos la reunión será convocada por el encargado de la clínica de Sarcomas (Dr. Sergio Gallegos Castorena) por escrito a los médicos participantes cada 3 semanas para el análisis de los casos. La orden de la reunión será la siguiente:

1. Lista de participantes.
2. Presentación del caso con resumen clínico, estudios de imagen y patología.
3. Planeación de estudios de extensión adicionales.
4. Planeación del esquema de tratamiento.
5. Conclusiones
6. Cita a la siguiente reunión.

2. ESTUDIO DEL TUMOR PRIMARIO

Se deberá considerar la Resonancia Magnética Nuclear como la modalidad de imagen estándar en pacientes con primarios localizados en cabeza, cuello y extremidades.

Se utilizará un equipo de Resonancia Magnética (RM) Gyroscan Intera 1.5 T de la marca Phillips, con release 7.1 y antenas específicas para cada región de exploración.

Los protocolos de estudio serán los siguientes:(13-16)

CRANEO	TR/TE	ORBITA PARAMENÍNGEOS	TR/TE	EXTREMIDADES	TR/TE
T1 FFE axial y sagital	130/2.2	T1 SE très planos simples	550/15	T1 SE très planos simples	400/13
T2 SE axial	3900/100	T2 SE	3900/100	T2 SE	3500/120
FLAIR axial	11000/140	T1 Se très planos C/C	550/15	T2 FFE	400/14
T1 FFE 3 planos C/C	130/2.2	STIR coronal C/C STIR coronal C/C	1650/13 35/3	STIR coronal C/C STIR coronal C/C	1650/24 35/3

1.1 Procedimiento para la realización de estudios de resonancia magnética.

El objetivo será llevar a cabo las acciones que permitan realizar de manera oportuna los estudios de resonancia magnética requeridos para el diagnóstico y tratamiento del paciente.

Todo estudio de resonancia magnética deberá contar con un número de registro, los pacientes ambulatorios deberán presentar su carnet o solicitud con cita previamente programada para que puedan ser atendidos, los internados serán trasladados por el personal de camilleros acompañados de una enfermera. Los estudios deberán enviarse al archivo clínico una vez interpretados, revisados y firmados por el médico radiólogo.

Se deberá notificar en caso de que el paciente porte clips cerebrales, prótesis metálicas, marcapasos, válvulas cardíacas, catéteres con punta metálica, tatuajes, material metálico en cavidad oral y alergias.

Se deberá coordinar con el departamento de anestesiología solicitando sedación por escrito con un día hábil de anticipación para los casos necesarios. Toda sedación se llevará a cabo por anesthesiólogo adscrito al departamento de anestesiología del Hospital Infantil de México y todo paciente que requiera este servicio deberá dar su consentimiento por escrito en los formatos que el departamento que solicite el estudio proporcionará.

Es deseable que el reporte incluya las medidas del tumor para poder ser objetivos en las graduaciones de la respuesta al tratamiento (ver definiciones de respuesta más adelante).

Para tumores primarios de tórax, abdomen y pelvis, la tomografía computada puede considerarse como la modalidad inicial de imagen.

Se realizaran en un equipo de Tomografía computada Elscint Twin de tres detectores.

Los lineamientos generales para la realización de los estudios tomográficos son los siguientes:

- **Previa preparación del paciente:**

Ayuno de tres horas para pacientes de hasta tres años.

Ayuno de seis horas para pacientes de hasta cinco años.

Ayuno de ocho horas para pacientes mayores de 5 años.

- **Ingesta de material de contraste hidrosoluble por vía oral:(para estudios de abdomen y pelvis)**

Lactantes de 0-1 año y medio = 10 ml de contraste en 7 onzas de líquido.

Niños de 1 año y 7 meses -3 años = 15 ml de contraste en 250 ml de líquido.

Niños de 3-6 años = 30 ml de contraste en 500ml de líquido.

Niños mayores de 6 años = 50 ml de contraste en 1 litro de líquido.

- **Dosis intravenosa de material de contraste no iónico:**

Cuando se realice el estudio de una sola región se Administrara 2 ml/Kg. de peso.

Cuando se realice el estudio de dos o tres regiones se administrara 3 ml/Kg. de peso.

- **Canalización de vena periférica:**

Se realizara en el servicio de tomografía computada por el servicio de enfermería, cuando el paciente llegue como externo.

En pacientes hospitalizados el servicio tratante (oncológica) se encargara de mantener la vía

Permeable.

Los lineamientos para la programación de los estudios de tomografía computada se realizaran en el mismo orden que los de resonancia magnética, así como la coordinación con el servicio de anestesiología para solicitar la sedación del paciente que lo requiera.

Protocolos de estudio:

Tórax:

Posición: decúbito supino céfalo caudal en relación al tubo de rayos X, sin angulación del gantry

Programa helicoidal.

Cortes: recién nacidos = 1 mm de grosor x 5 mm de intervalo.

Preescolares y escolares = 5 mm de grosor x 5 mm de intervalo.

Adolescentes = 8 mm de grosor x 8 mm de intervalo.

Se realizaran algoritmos de ventana pulmonar cuando se requiera.

Abdomen y pelvis:

Posición: decúbito supino céfalo caudal en relación al tubo de rayos X, sin angulación del gantry programa helicoidal, con adquisición de los cortes en 25 segundos.

Cortes: solo con contraste oral:

Recién nacidos =5mmde grosor x5 mm de intervalo.

Preescolares y escolares = 8 mm de grosor x 8 mm de intervalo.

Adolescentes =8 mm de grosor x 10 mm de intervalo.

En la fase de cte intravenoso se hará un retardo de 15 minutos después de la inyección antes de hacer el barrido, esto es con el objetivo que los riñones concentren y eliminen para el llenado de la vejiga urinaria.

Se utilizaran algoritmos de ventana ósea en tórax cuando sea necesario.

Es deseable que el reporte incluya las medidas del tumor para poder ser objetivos en las graduaciones de la respuesta al tratamiento (ver definiciones de respuesta más adelante)

3. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

De acuerdo al sitio primario se designará al especialista adecuado para tomar la biopsia por sospecha de tumor de partes blandas.

2.1 El cirujano deberá coordinarse con el patólogo para establecer el tamaño de la biopsia antes de la cirugía.

Todas las biopsias o resecciones del tumor primario deberán ser enviadas al Servicio de Patología en fresco como si se fuera a realizar estudio transoperatorio especificando que sospecha Rabdomiosarcoma.

2.2 El patólogo notificará al cirujano si la muestra es adecuada o de lo contrario solicita más tejido.

2.3 El tamaño de la biopsia estará determinado por el sitio del primario pero en general, en sitios poco accesibles, deberá ser de por lo menos 0.5 cm y de los sitios accesibles mayor a 1 cm.

2.4 La muestra idealmente deberá ser suficiente para:

- i) Incluir un fragmento para microscopia de luz habitual.
- j) Realizar estudio de inmunohistoquímica.
- k) Congelar un fragmento para biología molecular.
- l) Realizar estudio ultraestructural.

***De preferencia las biopsias deberán ser tomadas en días hábiles (lunes a jueves)**

2.5 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE RABDOMIOSARCOMA

Se utilizará la clasificación internacional para el reporte.

1. Pronóstico superior

- a) Rabdomiosarcoma embrionario. Variedad botroide.
- b) Rabdomiosarcoma embrionario. Variedad de células fusiformes.

2. Pronóstico intermedio

Rabdomiosarcoma embrionario

3. Pronóstico pobre
 - a) Rbdomiosarcoma alveolar.
 - b) Sarcoma indiferenciado.

4. Pronóstico indeterminado

Rbdomiosarcoma con características Rabdoide.

5. **ESTUDIOS DE ESTADIFICACIÓN**

Es deseable que la estadificación del paciente se realice una vez que se tenga el diagnóstico histopatológico de certeza de acuerdo a los siguientes lineamientos.

- a) A todos los pacientes se les realizará biopsia y aspirado bilateral de médula ósea.
- b) A todos los pacientes se les realizará gammagrama óseo de cuerpo entero con Tc 99m-MDP. Se deberá especificar si algún sitio ha sido biopsiado o puncionado y la fecha en que fue tomado algún procedimiento para que el análisis por parte de medicina nuclear sea específico.
- c) Gammagrama de cuerpo entero con Tc-99m-MIBI (requeriremos volumen de la lesión por resonancia magnética)
- d) Ventriculografía radioisotópica con Tc 99-MIBI en caso de que se utilicen medicamentos antracíclicos.
- e) A todos los pacientes con sitios parameningeos (oído medio, fosa pterigoidea, nasofarínge, senos paranasales, región mastoidea) se les deberá realizar punción lumbar con examen del líquido cefalorraquídeo para búsqueda de células neoplásicas.
- f) En los sitios parameningeos deberá realizarse imagen de SNC en caso de que no se haya realizado en el estudio del sitio primario.
- g) En los primarios de pelvis se deberá realizar TAC de abdomen en caso de que no se haya realizado en el estudio del primario.
- h) En todos los sitios excepto en cabeza, se deberá realizar TAC de tórax en búsqueda de metástasis.

Todos los estudios de estadificación deberán de realizarse en la semana inmediata a la obtención del resultado definitivo de Rbdomiosarcoma para ser presentado en la clínica para decidir el plan de manejo.

4. PRESENTACIÓN DEL PACIENTE EN LA CLÍNICA PARA EL PLAN TERAPÉUTICO

Una vez que se realiza el diagnóstico histopatológico y los estudios de estadificación del paciente, se deberá reunir el grupo involucrado de acuerdo al sitio primario. En todos los casos, participará el oncólogo médico, cirujano oncólogo, radioterapeuta, radiólogo, psicólogo y trabajo social; dependiendo del sitio primario, oftalmólogo, otorrinolaringólogo y neurocirujano. En todos los casos la reunión de análisis del caso será convocada por el encargado de la clínica de Sarcomas (Dr. Sergio Gallegos Castorena) por escrito a los médicos participantes asignados por cada departamento.

La orden de la reunión será la siguiente:

6. Lista de participantes.
7. Presentación del caso.
8. Planeación de estudios de extensión adicionales.
9. Planeación del esquema de tratamiento.
10. Conclusiones
11. Información al familiar y paciente.

En todos los casos se anexará por escrito el plan terapéutico al expediente y el consentimiento informado firmado por parte del familiar.

5. ASIGNACIÓN DE LOS PACIENTES A GRUPOS DE RIESGO

Los pacientes se asignarán a grupos de riesgo de acuerdo a los siguientes lineamientos:

a) Clasificación postquirúrgica del grupo IRS

Grupo 1	Enf. localizada, resección completa sin residual microscópico
A	Confinada al sitio de origen, completamente resecada
B	Infiltrando más allá del sitio de origen, completamente resecada
Grupo 2	Resección macroscópica total
A	Resección macroscópica total, con residual microscópico local
B	Enf. regional con nódulos linfáticos afectados completamente resecado sin residual microscópico
C	Enf. Residual microscópica local o linfática
Grupo 3	Residual macroscópico o sólo toma de biopsia
Grupo 4	Metástasis a distancia

b) Sistema de estadificación prequirúrgico del IRS

Etapa	Sitios	Tumor (T)	Tamaño	Node (N)
Metastasis (M)				
I	Orbita, cabeza y cuello excluye parameníngeos GU: no vejiga/ no próstata	T1 o T2	a or b	N0,N1,or Nx
M0				
II	Vejiga/prostate, extremidad, cráneo, parameníngeo Otros (incluye tronco, retroperitoneo)	T1 o T2	a	N0 o Nx
M0				
III	Vejiga/prostate, extremidad, cráneo, parameníngeo, otros Incluye tronco, retroperitoneo	T1 o T2	a	N1
M0				
IV	Cualquiera	T1 o T2	a o b	N0, N1 o Nx
M1				N0 or N1

NOTA. Tumor: T1, confinado al sitio anatómico de origen, (a) \leq 5 cm en diametro, (b) $>$ 5 cm en diametro; T2, extensión o fijo a tejido circundante; ganglios regionales: N0, ganglios regionales sin afección clínica; N1, ganglios regionales clínicamente afectados por neoplasia; Nx, estado clínico de los ganglios desconocido; metastasis: M0, sin metástasis a distancia; M1, metástasis presentes.

c) Sitios favorables: Orbita, cabeza y cuello, genitourinario.

d) Sitios desfavorables: Parameníngeo, vejiga, próstata, extremidad y otros.

e) Histología embrionaria o alveolar.

f) Edad del paciente.

GRUPOS DE RIESGO O ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA

Para la estadificación pronóstica o grupos de riesgo se realizará una combinación de los encisos anteriores.

Pronóstico	Etapa	Grupo	Sitio	Tamaño	Histología	Mets	Ganglios
Excelente (>85%)	1	I	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0
	1	II	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0
	1	III	Orbita	a o b	Embrionario	No	N0
	2	I	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0 o Nx
Muy bueno (70-85%)	1	II	Favorable	a o b	Embrionario	No	N1
	1	III	Orbita	a o b	Embrionario	No	N1
	1	III	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0,N1, Nx
	2	II	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0, Nx
	3	I o II	Desfavorable	a	Embrionario	No	N1
	3	I o II	Desfavorable	b	Embrionario	No	No,N1,Nx
Bueno (50-70)	2	III	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0 o Nx
	3	III	Desfavorable	a	Embrionario	No	N1
	3	III	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0, Nx,
	1,2,3	I,II,III	Fav o Desfav	a o b	Alveolar	No	N1
	4	I,II,III,IV	Fav o Desfav	a o b	Embrionario	Si	N0, N1, Nx N0, N1
Malo (<30%)	4	IV	Fav o Desfav	a o b	Embrionario	Si	N0 o N1
	4	IV	Fav o Desfav	a o b	Alveolar	Si	N0 o N1

6. ESQUEMA DE TRATAMIENTO:

El esquema de tratamiento será individualizado para cada paciente de acuerdo al sitio primario, etapa TNM y grupo clínico. El tratamiento comprenderá radioterapia, quimioterapia y cirugía. Los fármacos de quimioterapia a usar son actualmente empleados por el departamento de Oncología con un conocimiento adecuado del mecanismo de acción y la toxicidad, sin embargo se detallan a continuación.

Los fármacos empleados en el tratamiento serán los siguientes:

1. Vincristina:

El sulfato de Vincristina es un fármaco antineoplásico perteneciente al grupo de los agentes dirigidos contra los microtúbulos derivados de los alcaloides de la Vinca. Los alcaloides de la vinca son bases nitrogenadas semisintéticas que son derivadas de la planta *Catharanthus roseus*. Tienen una estructura dimérica compuesta de un núcleo dihidroindol ligado a través de un enlace carbón-carbón a un núcleo indol (catharanthina). Una modificación sencilla en la estructura del anillo catharanthina, una sustitución metil o formil, es la única diferencia entre la Vincristina y la vinblastina.

Su mecanismo de acción lo ejerce a través de alterar los microtúbulos que componen el aparato del huso mitótico, facilitando el arresto en metafase en las células en división. Debido a que los microtúbulos están involucrados en muchas funciones no mitóticas como la quimiotaxis, transporte intracelular, procesos secretores y transmisión de señales por receptores puede afectar a células neoplásicas y no neoplásicas en las fases G1 y S del ciclo celular además de la mitosis. Se ligan a los sitios de alta afinidad de la tubulina, que se encuentran en los extremos de baja densidad de los microtúbulos, lo que resulta en la alteración subestociométrica del proceso de ensamblaje de los microtúbulos. De hecho, la unión de una sola molécula del fármaco por microtúbulo puede disminuir la tasa de ensamble de los microtúbulos al menos en 50%. En esencia, concentraciones bajas de alcaloides de la vinca al ligarse a estos sitios de alta afinidad y modificando el equilibrio dinámico en los extremos de los microtúbulos, produce una especie de capuchón cinético en el extremo “más” que acelera el desensamblaje de los microtúbulos en el extremo “menos”. La unión a los sitios de baja afinidad, que están situados a lo largo de la pared del microtúbulo, puede inducir una alteración de los microtúbulos por un mecanismo de autopropagación en agregados espirales o protofilamentos espirales, llevando a la formación de estructuras paracristalinas y la desintegración de los microtúbulos.

La Vincristina usualmente se administra a una dosis de 1.5 a 2 mg/m² dosis o a 0.05 mg/kg día.

La información respecto al comportamiento farmacológico es limitada principalmente debido a la falta de ensayos con una adecuada sensibilidad, especificidad y disponibilidad para medir las concentraciones submicromolares que resultan de la administración de pocos miligramos y su amplio volumen de distribución. Después de una dosis intravenosa en bolo, las concentraciones plasmáticas máximas van de 0.1 a 0.5 micromolas. La disposición en el plasma es trifásica, con una vida media alfa menor a 5 minutos, una vida media beta de 55 minutos y una vida media gama de 23 a 85 horas. Su volumen de distribución es de 8.4 a 3.2 L/kg. Se liga en un 50 a 75% a las proteínas plasmáticas. Hay

una pobre penetración a través de la barrera hematoencefálica. La vincristina es metabolizada primariamente en el hígado y excretada en las evacuaciones. El metabolismo hepático es mediado principalmente por el citocromo P-450 CYP3A, los metabolitos aparecen rápidamente en la bilis, con sólo el 46.5% de vincristina no metabolizada presente a dos horas. La vincristina tiene la vida media más larga y la depuración más baja de los fármacos alcaloides de la vinca, lo que le da una mayor propensión para producir neurotoxicidad.

La neurotoxicidad periférica es la principal toxicidad de la Vincristina y es la limitante de dosis. Es típicamente acumulativa y su gravedad está relacionada con la dosis total y la duración de la terapia. Se manifiesta inicialmente como disfunción simétrica sensorial y parestesias, seguida de dolor neurítico, pérdida de los reflejos osteotendinosos profundos, ataxia, disfunción motora manifestada por pie péndulo, muñeca péndula, paresias y parálisis que se puede desarrollar con tratamiento prolongado. Estos signos pueden persistir durante meses después de finalizado el tratamiento. La disfunción motora grave es usualmente irreversible o mínimamente reversible. Los pacientes también pueden referir dolor óseo, lumbar o de las extremidades. La neuropatía puede manifestarse después de dosis acumuladas de 5 a 6 mg y ser substanciales después de dosis acumuladas de 15 a 20 mg. Los pacientes con antecedentes de alteraciones neurológicas previas tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y poliomielitis infantil. (17,18)

2. Actinomicina D:

La actinomicina D o Dactinomicina pertenece al grupo de los antibióticos con efecto antitumoral derivado de *Streptomyces*. Su estructura está constituida por un cromóforo de tres anillos adheridos a dos cadenas cortas de péptidos idénticas. Esta estructura le permite intercalarse entre los pares de bases de DNA con preferencia por la guanina (19). Esta unión al DNA resulta en inhibición del DNA y la síntesis de proteínas (20,21). También se ha demostrado que la dactinomicina puede ser activado al estado de radical libre y puede participar en reacciones de donación de radicales libres. (22). La sensibilidad de las células neoplásicas depende de la concentración intracelular y la resistencia está relacionada con la reducción en la acumulación intracelular por las células intratumorales. La resistencia puede ser revertida por medicamentos que alteren la estructura o la permeabilidad de la membrana celular. (23,24).

La entrada de la dactinomicina a las células nucleadas es rápida y se ha postulado que tiene una vida media de eliminación muy prolongada. Los rangos de dosis son de 10 a 15 mcg por kilogramo por día por 5 días, la vía de administración es intravenosa.

La toxicidad de la actinomicina D puede ocasionar mielosupresión que puede ser grave, principalmente afectando a los leucocitos (25). La náusea, vómito, alopecia y mucositis son efectos comunes. La función hepática puede ser comprometida en uso prolongado de actinomicina D. Las reacciones en piel pueden manifestarse como edema, induración, comezón, dolor y eritema. Al extravasarse, puede ocasionar lesión vesicante de piel y tejido subcutáneo. Estas toxicidades son especialmente exacerbadas en áreas previamente radiadas, aun meses después de haber concluido la radioterapia.

3. Ciclofosfamida:

La ciclofosfamida es un fármaco antineoplásico que pertenece a los agentes alquilantes del DNA subgrupo de las mostazas nitrogenadas. Es un profármaco inactivo, se activa por los citocromos P-450 hepáticos por oxidación microsomal que produce la 4-hidroxíciclofosfamida (4-HC). (27) La 4 HC y su tautómero, la aldofosfamida son nopolares, circulan libremente y entran en la célula por difusión, en pH fisiológico el equilibrio de estas formas favorece el ingreso de 4HC. La aldofosfamida se descompone en fosforamida de mostaza (el producto activo principal) y acroleína, el producto tóxico principal.

Las concentraciones plasmáticas de ciclofosfamida se incrementan de forma lineal con la dosis parenteral. La vida media de eliminación es de 108 a 906 minutos, la ciclofosfamida puede inducir su autoeliminación y el aclaramiento es más rápido en los esquemas de administración en varios días. El tratamiento con fenobarbital puede aumentar el metabolismo de la ciclofosfamida, resultando en una vida media más corta. Los pacientes obesos pueden tener un aclaramiento más lento de la ciclofosfamida.

La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión. El nadir de los glóbulos blancos usualmente ocurre entre el día 9 y 15, con recuperación al día 21. La náusea y el vómito suelen presentarse 4 a 8 horas después de finalizada la administración. Puede presentarse un efecto antidiurético similar al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. En los varones puede presentarse azospermia y oligospermia. La cistitis hemorrágica es debida a la acroleína y puede ser prevenida mediante el uso de hiperhidratación y mesna. (28)

Se detalla a continuación y se resume en la tabla anexa.

Previo a la administración de cada ciclo de quimioterapia se revisará al paciente en la consulta de Oncología para determinar que sus condiciones clínicas permiten la administración de la quimioterapia. Como regla general, se deberá contar con los siguientes exámenes de laboratorio y con los parámetros requeridos para la administración de quimioterapia.

- a) Biometría Hemática: hemoglobina de ≥ 10 gr/dl, plaquetas $\geq 100,000$, neutrófilos $\geq 1,000$.
- b) Pruebas de función renal: se determinarán urea y creatinina, sólo se modificará la ciclofosfamida cuando la tasa de filtración glomerular sea menor a 10 ml/min. Los demás fármacos empleados en el esquema de tratamiento no requieren modificación.
- c) Pruebas de función hepática: se tomará bilirrubinas y TGO y los ajustes se realizarán de acuerdo a la siguiente tabla.

Bilirrubina (mg/dl)	TGO (UI/L)	Vincristina	Ciclofosfamida
<1.5	<60	100%	100%
1.5-3.0	60-180	50%	100%
3.1-5.0	>180	Suspender	75%
>5.0		Suspender	Suspender

ASPECTOS DE RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE RABDOMIOSARCOMA

La meta de la radioterapia (RT) en el rhabdomiosarcoma (RMS) es la de lograr el control loco regional de la enfermedad, con o sin cirugía, pero siempre en conjunto con la quimioterapia. La estrategia terapéutica multidisciplinaria no deberá interferir una de otra.

La radio respuesta del RMS fue conocida desde 1940, y se utilizaron dosis altas 50-60 Gy, y se demostró que fueron suficientes para el control local de la enfermedad, demostrándose un control del 90%. Puesto que el RMS es conocido por su extensa infiltración a los tejidos circunvecinos, grandes volúmenes de tejido fueron radiados: La eficacia de la quimioterapia para la enfermedad microscópica fue establecida y el riesgo de daño a los tejidos normales con la modalidad combinada fue reconocida.

A través de estudios multi-institucionales sea demostrado, que es posible eliminar o disminuir la dosis y tamaños de campos de radiación en ciertos grupos de pacientes.

La radioterapia en su modalidad de teleterapia, es aplicada a los pacientes según la clasificación de agrupamiento del paciente.

Esta es aplicada diariamente en el servicio de radioterapia, en una máquina de cobalto 60, la técnica de tratamiento se decidirá según el área afectada (distancia fuente piel o isocéntrica) y el número de campos.

Las dosis de aplicadas se definen según el agrupamiento, es imperativo que cuando la radioterapia se utilice en este tumor, el volumen de radiación abarque el área afectada pre-quimioterapia y sea cubierto con márgenes adecuados. Estos márgenes se basan en la identificación de estos, a base de las imágenes radiológicas TAC y/o IRM según el área afectada, este volumen debe dar un margen de 2 centímetros alrededor del área identificada como tumor, así a su vez evitar los órganos críticos lo más posible.

La radioterapia con cambio en el ritmo de la su aplicación (hiperfraccionamiento) se a utilizado en estos pacientes con el fin de mejorar control loco regional, y disminuir la toxicidad tardía, pero no ha demostrado su superioridad a la radioterapia convencional.(2)

La modalidad de braquiterapia, es aconsejable en algunos sitios (cervix uterino, vagina, cabeza y cuello) seleccionados.

ASPECTOS QUIRÚRGICOS DEL TRATAMIENTO DEL RABDOMIOSARCOMA

“Las intervenciones quirúrgicas en pacientes con rabadomiosarcoma deben ser realizadas por cirujanos que posean un conocimiento completo de la biología y las opciones de tratamiento de este complejo tumor” Eugene Wiener.

El manejo quirúrgico del rabadomiosarcoma es diferente según la localización. El papel inicial del cirujano es fundamental y se inicia desde la estadificación pre-tratamiento y en la estadificación quirúrgica misma.

Los principios generales de tratamiento quirúrgico incluyen resección local amplia completa del tumor primario conservando la función siempre que sea posible. Si no es posible realizar resección inicial, se recomienda realizar únicamente biopsia; la resección parcial en la primera intervención no tiene ventajas sobre la resección diferida (cirugía de segunda vista) luego de biopsia inicial y tratamiento neo-adyuvante. La biopsia debe incluir suficiente material para realizar estudios de histopatología y de biología molecular. Una biopsia por aspiración con aguja fina no es adecuada, y debe realizarse cuando menos una biopsia con aguja cortante o bien una biopsia abierta.

Re-resección o re-escisión primaria o pre-tratamiento

Aún cuando es conocido que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia pueden controlar la enfermedad microscópica residual, también se sabe que los pacientes del grupo clínico I (sin tumor residual) tienen mejor pronóstico que los del grupo II (tumor microscópico residual). En base a esto, se propone que si la primera cirugía se realizó sin obtener márgenes adecuados se realice una nueva intervención antes de comenzar el tratamiento. Esta intervención debe efectuarse tanto si los bordes fueron positivos, como si los bordes fueron negativos pero la cirugía fue sólo un resección local y no una resección local amplia (es decir, si no fue una cirugía con principios oncológicos o no se sospechaba cáncer).

Operaciones de segunda vista (second-look)

Cuando una resección inicial no ha sido posible, la cirugía puede mejorar el pronóstico si puede resecarse el tumor después de la administración de quimioterapia. La respuesta a la quimioterapia puede considerarse como Respuesta Completa (CR), Respuesta Parcial (PR), o respuesta nula (NR). La clínica y los métodos de imagen pueden ser insuficientes para documentar fielmente el grado de respuesta (xRc), y por ello cuando sea posible se recomienda fuertemente evaluar la respuesta con histopatología (xRp). Las operaciones de segunda vista pueden cambiar una respuesta parcial a una respuesta completa si se logra un resección completa del tumor; a esto se le conoce como respuesta quirúrgica (xRs). Pueden incluso existir situaciones en que un paciente calificado clínicamente como sin respuesta (NRc) pueda cambiarse a respuesta completa (CRs y CRp) con una resección diferida.

TUMORES DE ORBITA Y PÁRPADO

La participación del cirujano será la toma de biopsia diagnóstica y el tratamiento de complicaciones asociadas al tratamiento.

i. Tumores de órbita y párpado, TNM 1, grupo clínico I

No reciben radioterapia,

Quimioterapia inicia en la semana 0.

Vincristina 1.5 mg/m² dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 32 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 32 semanas en total.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29 y 36.

ii. Tumores de órbita y párpado, TNM 1, Grupo clínico II.

Reciben 4140 cGy de radioterapia iniciando la semana 9 del tratamiento.

Quimioterapia inicia la semana 0.

Vincristina 1.5 mgm2dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 32 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 32 semanas en total. Durante la radioterapia se suspende la aplicación de actinomicina.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29 y 36.

iii. Tumores de órbita y párpado, TNM 1, Grupo clínico III

Reciben 5040 cGy de radioterapia que inicia en la semana 9.

Vincristina 1.5 mgm2dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante la radioterapia se suspende la aplicación de actinomicina.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m2/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO NO PARAMENÍNGEOS

Se recomienda realizar resección amplia si es posible, en caso de que no sea posible, se deberá valorar resección amplia en la semana 9.

Los demás tumores de cabeza y cuello, por ser superficiales suelen ser detectados de manera relativamente temprana. Pueden ser resecables de inicio, pero si no es así, se manejan de manera similar a los orbitarios; es decir, el papel de la cirugía puede ser limitado.

II. Tumores de cabeza y cuello no parameníngeos, TNM 1, grupo clínico I.

No reciben radioterapia.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

III. Tumores de cabeza y cuello no parameníngeos TNM 1, grupo clínico II.

Reciben 4140 cGy iniciando en la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante la radioterapia no se administra actinomicina.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

IV. Tumores de cabeza y cuello no parameníngeos TNM 1, grupo clínico III.

Reciben 5040 cGy de radioterapia.

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante la radioterapia se suspende actinomicina.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

TUMORES PARATESTICULARES

Estos tumores pueden originarse en el conducto espermático, el epidídimo, la túnica albugínea o los apéndices testiculares. Representan al 7% de los rhabdomyosarcomas, y al 12% de los tumores escrotales pediátricos. El abordaje inicial es la exploración inguinal con orquiectomía radical, con ligadura lata del cordón espermático. Nunca debe realizarse una biopsia por vía escrotal. En aquellos pacientes que hayan sido intervenidos por vía escrotal fuera de nuestro hospital, deberá realizarse hemiescrotectomía y someterlos a radioterapia por riesgo de recaída de los ganglios de la región del obturador (fuera del drenaje linfático del testículo propiamente).

El papel de la linfadenectomía retroperitoneal ipsilateral ha sido controversial, pero no se recomienda ya como rutina. Tampoco la biopsia o muestreo de ganglios. Se argumentaba que la utilidad era para decidir radioterapia a las cadenas linfáticas afectadas: pero se argumenta que los estudios de imagen pueden identificar los ganglios francamente afectados (a los que se administraría radioterapia), y que los ganglios con enfermedad microscópica deben responder a la quimioterapia. Se reserva entonces este tipo de intervención para aquellos pacientes con enfermedad retroperitoneal evidente que tengan persistencia de la enfermedad por imagen, o aquellos que presenten recaída a dichos ganglios.

I. Tumores paratesticulares, TNM 1, grupo clínico I.

No reciben radioterapia.

Quimioterapia.

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope 2 mg) intravenosa en bolo, semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 32 semanas de tratamiento.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5mg) intravenosa por 5 días cada 3 semanas hasta completar 32 semanas.

II. Tumores paratesticulares, TNM 1, grupo clínico II.

Radioterapia 4140 cGy inicia la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante la radioterapia se suspende actinomicina.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

III. Tumores paratesticulares, TNM 1, grupo clínico III.

Radioterapia 5040 cGy inicia la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia no se administra actinomicina.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

TUMORES DE VULVA Y VAGINA

Vagina / útero / vulva.

La histología embrionaria es la más común, y puede presentarse como una masa sólida, o con aspecto botrioide. Los tumores de la vagina se presentan en niñas más jóvenes, se originan frecuentemente de la pared anterior, y pueden infiltrar localmente la uretra y la vejiga. La infiltración del recto es muy rara. Antiguamente se trataban con exenteración pélvica anterior, pero ahora debe intentarse la cirugía conservadora después de quimioterapia inicial intensa. Lo mismo aplica para los tumores del útero, que se presentan en niñas más grandes y que pueden manifestarse como sangrado o por la protrusión de una masa polipoide a través del cérvix. La cirugía diferida permite prácticamente eliminar la necesidad de histerectomía, y se puede tener una vagina funcional en 65%. Puede ser necesario trasponer los ovarios para dejarlos fuera del campo de radiación.

Los tumores de la vulva pueden ser resecaos de inicio en muchos casos, pero si no puede realizarse biopsia y después de quimioterapia realizar una resección diferida. La radioterapia se reserva para tumor residual macro o microscópico.

I. Tumores de vulva y vagina, TNM 1, grupo clínico I.

No reciben radioterapia

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

II. Tumores de vulva y vagina, TNM 1, grupo clínico II

Radioterapia reciben 4140 cGy inicia en la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia no reciben actinomicina.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

III. Tumores de vulva y vagina, TNM 1, grupo clínico III.

Radioterapia reciben 5040 cGy inicia semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia no reciben actinomicina.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

TUMORES DE UTERO

Recomendaciones quirúrgicas.

I. Tumores de útero, TNM1, grupo clínico I.

No reciben radioterapia.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

II. Tumores de útero, TNM 1, grupo clínico II.

Radioterapia reciben 4140 cGy inicia semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia no reciben actinomicina.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

III. Tumores de útero, TNM 1, grupo clínico III.

Radioterapia reciben 5040 cGy inicia semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

TUMORES PARAMENÍNGEOS

Los tumores de localización parameníngea dan manifestaciones tardías por estar en sitios ocultos, y frecuentemente avanzan local y regionalmente por falta de compartimentos que los contengan. Tiene el peor pronóstico dentro del grupo de cabeza y cuello. En casos selectos pueden realizarse intervenciones con cirugía maxilofacial y de base de cráneo para el tumor residual. Esto deberá considerarse para cada caso específico. Dado que frecuentemente no pueden obtenerse márgenes adecuados, la radioterapia sigue teniendo un papel fundamental.

I. Tumores parameníngeos, TNM 2 ó 3, grupo clínico I

Reciben radioterapia 4140 cGy iniciando la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina D.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

II. Tumores parameníngeos, TNM 2 ó 3, grupo clínico II

Reciben 4140 cGy inician en el día 0 para tumores con extensión intracraneal limitada, invasión a la base de cráneo, erosión ósea o neuropatía craneal. Si no hay extensión intracraneal iniciar a la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina D.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

III. Tumores parameningeos, TNM 2 ó 3, grupo clínico III.

Reciben 5040 cGy inician en el día 0 para tumores con extensión intracraneal limitada, invasión a la base de cráneo, erosión ósea o neuropatía craneal. Si no hay extensión intracraneal iniciar a la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina D.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

TUMORES DE EXTREMIDADES

Se han reportado más casos en la extremidad inferior, y son más comunes en la parte distal que en la proximal. Es más frecuente que estos tumores sean resecaos de primera intención si se compara con todos los otros sitios. Siempre que se pueda hacer una resección inicial conservando la funcionalidad de la extremidad se recomienda hacerlo. Esto puede lograrse en un buen número de pacientes, y se recomienda hacerlo porque la resección inicial tiene un impacto favorable en la sobrevida. Aunque no se ha demostrado que la resección de ganglios regionales mejore la sobrevida, es fundamental conocer el estado de los ganglios para determinar las necesidades de tratamiento.

Aunque la amputación inicial puede proveer un mejor control local, no tiene ventajas en cuanto a la sobrevida global cuando se compara con la cirugía conservadora de la extremidad.

En una lesión de la extremidad de 3 cm de diámetro o menor, se recomienda realizar una resección completa de forma inicial. Si la lesión es más grande, es adecuado realizar una biopsia inicial, realizando la incisión a lo largo del eje de la extremidad, es decir, paralelo a paquete neurovascular. Esto no quiere decir que una lesión que fue biopsiada inicialmente no pueda ser resecaada antes de iniciar tratamiento, y de hecho este es el punto de la re-escisión o re-resección comentada en la parte inicial de este documento, y que debe hacerse en todos los pacientes operados fuera de la institución.

La cirugía definitiva a realizar debe ser una resección local amplia, que incluya el tumor primario y 2 cm de margen de tejido sano circundante. Esto puede lograrse una resección local amplia únicamente, con la resección de un grupo muscular completo, o incluso con la resección de todo un compartimiento según el caso. Cuando la lesión está adyacente al paquete neurovascular, debe realizarse una resección de la capa adventicia es un esfuerzo por obtener un margen de tejido sano, aún cuando sea de sólo unos milímetros. La posibilidad de que una situación de este tipo ocurra es mayor en tumores localizados en áreas flexoras, como el pliegue del codo o el hueco poplíteo, pero se ha demostrado que aún en estos sitios debe intentarse la preservación de la extremidad. En sitios distales puede realizarse amputación radiada (de uno o varios dedos que incluya su porción proximal). La amputación de la extremidad se reserva a aquellos realmente no resecables de manera diferida, para las recaídas, o en algunos pacientes con esqueleto inmaduro en quienes la radioterapia pueda dejar una extremidad que no sea funcional. Con respecto a los ganglios linfáticos regionales, puede hacerse resección de los ganglios afectados, muestreo al azar si no hay evidencia de afección, disección ganglionar de la región afectada en ambos casos, o toma de ganglio centinela marcado con radioactividad o con colorante. Como parte integral de este estudio se propone el realizar el muestreo de ganglios centinela marcados con azul de metileno en todos los pacientes, tengan o no datos clínicos de afección ganglionar.

I. Tumores de extremidades, TNM 2 ó 3, grupo clínico I

No reciben radioterapia TNM 2; para TNM 3 se administran 4140 cGy inicia en la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina D.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

II. Tumores de extremidad, TNM 2 ó 3, grupo clínico II.

Radioterapia reciben 4140 cGy inicia en la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina D.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

III. Tumores de extremidad, TNM 2 ó 3, grupo clínico III

Reciben 5040 cGy inicia en la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina D.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

TUMORES DE VEJIGA Y PRÓSTATA

Vejiga / próstata.

El síntoma de presentación más común es obstrucción urinaria, pero pueden presentarse con infección urinaria, hematuria, constipación, o masa palpable. La incidencia de linfadenopatía regional es significativa, de aproximadamente 20%.

Antiguamente, el tratamiento quirúrgico era muy agresivo de inicio, con exenteración pélvica, pero con la terapia multimodal esto ha cambiado y se intenta salvar la vejiga siempre que sea posible.

Si el tumor se origina de la próstata, puede palpase un tumor por vía rectal lo suficientemente grande para realizar una biopsia con aguja cortante por vía rectal o por vía perineal. Cuando este no sea el caso puede intentarse una biopsia por cistoscopia.

Los tumores originados no en el área del trigono sino en el domo pueden ser susceptibles de una resección inicial completa.

El salvamento de la vejiga puede lograrse en una cirugía de segunda vista en aquellos tumores del domo vesical que inicialmente no eran resecables, y en algunos del área del trigono. En algunos reportes, la tasa de salvamento vesical es de aproximadamente 55%. En aquellos en que no sea posible, la cistectomía radical con prostatectomía/uretrectomía puede requerirse. En esta intervención más radical la opción para derivar la orina era un conducto ileal, pero actualmente se ha demostrado que puede realizarse un reservorio continente de inicio. En algunos casos, si se conserva la uretra, puede posteriormente unirse el reservorio a la uretra para realizar el cateterismo intermitente por esta vía. Algunos casos de rhabdomyosarcoma de próstata puede requerirse la prostatectomía sin cistectomía, permitiendo la reconstrucción directa con anastomosis de la uretra bulbar al cuello vesical.

Debe recalcar el hecho de que cuando la respuesta a cuatro ciclos iniciales de quimioterapia es mayor a 90% debe continuarse la quimioterapia seguida de radioterapia temprana, y esto puede permitir conservar la vejiga intacta.

I. Tumores de vejiga y próstata, TNM 2 ó 3, grupo clínico I.

No reciben radioterapia para TNM 2; para TNM 3 reciben 4140 cGy inicia en la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas. Durante radioterapia suspender ciclofosfamida.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

II. Tumores de vejiga y próstata, TNM 2 ó 3, grupo clínico II.

Radioterapia reciben 4140 cGy inicia en la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas. Durante radioterapia suspender ciclofosfamida.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

III. Tumores de vejiga y próstata, TNM 2 ó 3, grupo clínico III.

Radioterapia reciben 5040 cGy inicia en la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas. Durante radioterapia suspender ciclofosfamida.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

TUMORES DE PARED TORÁCICA, TRONCO, RETROPERITONEO Y OTROS.

Tumores de la parrilla costal.

La cirugía a realizar en este grupo es también de resección local amplia, ya sea de manera inicial o diferida después de tratamiento neoadyuvante. No es necesario reseccionar la totalidad de la o las costillas afectadas, sino sólo la parte afectada con un margen de 2 a 5 cm según el caso. La reconstrucción puede requerir de material protésico.

Tumores de la pared abdominal.

Aplica el mismo principio de la resección local amplia, inicial o diferida, y la resección puede requerir material protésico. Debe hacerse énfasis en que un material del tipo de una malla de polipropileno puede brindar la suficiente fuerza a un parche de este tipo,

pero también puede asociarse a fistulización intestinal, por lo que se recomienda utilizar un revestimiento de superficie lisa asociado a la malla, o utilizar otro material, como el Goretex®.

Tumores paravertebrales

Pueden ocurrir en el área lumbar, tórax y toracolumbar, o cervical y cervicotorácica. Existe el riesgo de compresión radicular o medular, que requiera laminotomía descompresiva urgente. Dado que frecuentemente no pueden obtenerse márgenes adecuados, se requiere radioterapia en muchas instancias.

Misceláneos

Vías biliares.

Si el tumor no es resecable de primera intención, se recomienda sólo realizar biopsia e intentar diferida, ya que una resección parcial no mejora la sobrevida. En esta localización puede requerirse de cirugía derivativa biliodigestiva, y en algunos casos de cirugía radical del tipo de la pancreatoduodenectomía de Whipple y/o de resección hepática formal.

Tumores primarios de pulmón.

La cirugía a realizar en estos pacientes es una resección anatómica formal, ya sea lobectomía o neumonectomía, en forma inicial o diferida.

I. Tumores TNM 2 ó 3, grupo clínico I.

No reciben radioterapia TNM 2; para TNM 3 reciben 4140 cGy inicia semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina D.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

II. Tumores TNM 2 ó 3, grupo clínico II.

Radioterapia 4140 cGy inicia en la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina D.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

III. Tumores TNM 2 ó 3, grupo clínico III

Radioterapia 5040 cGy inicia en la semana 9.

Quimioterapia

Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total.

Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina D.

Ciclofosfamida 2.2 gr/m²/dosis intravenosa por 1 día con MESNA 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.

La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.

TUMORES DE CUALQUIER SITIO TNM 4

Se utilizará el siguiente esquema debido a que los pacientes tratados con VAC han tenido mala respuesta en el esquema IRS IV.

Ifosfamida 1.8 gr/m²/día por 5 días (días a1 a 5) intravenoso más Mesna al 100%.

Adriamicina 30 mg/m²/día por 2 días (días 1 y 2) intravenoso administrar en 1 hora.

FECG 5 mcg/kg/día por 10 días subcutáneo con técnica estéril.

Este esquema se administra cada 21 días, con evaluación cada 2 ciclos.

Manejo quirúrgico de la enfermedad metastásica

Puede estar indicado el manejo quirúrgico en aquellas instancias en que la o las metástasis sean únicamente pulmonares y la enfermedad primaria esté controlada. De no ser así, la cirugía para reseca enfermedad metastásica sólo añade morbilidad y no mejora la sobrevida.

TRATAMIENTO DE PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA.

Todos los pacientes recibirán profilaxis antibiótica con Trimetoprim-sulfametoxazol a 5 mg/kg/día dividido en dos dosis tres días a la semana, inicia desde el diagnóstico y se suspende 8 semanas después de terminado el tratamiento, a menos que sea alérgico a este medicamento. (29)

También recibirán Nistatina solución 5 ml enjuagar y tragar dos veces al día

12. DEFINICIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento se medirá en los tiempos especificados en el apartado de tratamiento de cada sitio. La modalidad de imagen empleada será la misma que se utilizó en el estudio del primario para que las mediciones de respuesta sean adecuadas.

Una semana antes a la fecha en que el paciente cumpla 6 semanas de haber iniciado la quimioterapia (indicando el día en que se cumplen las 6 semanas, los medicamentos recibidos y la dosis total acumulada recibida a las 6 semanas) solicitar:

Gamagrama de la lesión y cuerpo entero con Tc-99m-MIBI

Al terminar la quimioterapia (indicando los medicamentos recibidos y la dosis total acumulada recibida) solicitar:

Gammagrama de la lesión y cuerpo entero con Tc-99m-MIBI

Las definiciones utilizadas para la respuesta serán las siguientes:

- a) **Respuesta completa:** desaparición de toda enfermedad detectable por imagen, medicina nuclear o estudio histopatológico.
- b) **Respuesta parcial:** reducción del 50% o más de la masa tumoral por cualquier método de imagen pero con persistencia histopatológica de neoplasia.

- c) **Enfermedad estática:** reducción menor al 50% de la masa tumoral por imagen y con evidencia histopatológica de neoplasia.
- d) **Progresión de la enfermedad:** incremento del 25% o más del tamaño tumoral, aparición de tumor en cualquier lugar diferente a los sitios con neoplasia al diagnóstico.

13. TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO:

La toxicidad al tratamiento se graduará de acuerdo a los criterios de toxicidad común por quimioterapia de la Organización Mundial de la Salud de acuerdo a la tabla anexada. (Ver anexo)

Los efectos de toxicidad que se monitorizarán durante el estudio serán los siguientes por ser los efectos adversos más frecuentes conocidos para los fármacos empleados:

- a) Hematológica: se medirá con biometría hemática y se graduará de acuerdo a las tablas de toxicidad común por quimioterapia de la OMS.
- b) Infecciosa: se medirá de acuerdo a clínica y se graduará de acuerdo a las tablas de toxicidad común por quimioterapia de la OMS.
- c) Gastrointestinal: se medirá por clínica y se graduará de acuerdo a las tablas de toxicidad común por quimioterapia de la OMS.
- d) Hepática: se medirá por laboratorio mediante cuantificación de bilirrubinas y transaminasas y se graduará de acuerdo a las tablas de toxicidad común por quimioterapia de la OMS.

Previo a cada ciclo se revisará al paciente en la consulta externa de Oncología para determinar de acuerdo al perfil de toxicidad si es necesario realizar alguna disminución de dosis de quimioterapia.

Para reducción en la dosis de quimioterapia administrada por toxicidad se realizará en rangos de 25% y se anotará en el expediente la causa de reducción con supervisión del encargado de la clínica.

Para toxicidad hepática se realizarán las disminuciones de acuerdo a la tabla que se puso en el esquema de tratamiento.

Si un paciente recibe el 50% de la dosis programada en dos ciclos consecutivos se valorará el cambio de tratamiento y saldrá del protocolo de estudio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al ser un estudio que incluya pacientes con tumores tan heterogéneos, el número de pacientes reclutados para cada grupo será escaso. Sin embargo, esto permitirá un mejor seguimiento de los pacientes y la mejor integración de las diferentes especialidades involucradas en el manejo interdisciplinario que pueda servir de modelo para otras patologías.

PLAN DE ANÁLISIS

Para el análisis estadístico se utilizará estadística descriptiva para aquellas variables de frecuencia como los sitios de presentación, etapa clínica, características de los pacientes, toxicidad, etc.

Para la sobrevida libre de evento y sobrevida global se utilizará el análisis de Kaplan y Meier, para la comparación de las diferencias se utilizará prueba de log rank.

Las comparaciones de efectividad y toxicidad de este régimen de tratamiento se realizarán con la base de datos de los pacientes con Rabdomiosarcoma tratados de 1996 a 2003 con el esquema IRS III en nuestra institución.

CRONOGRAMA

Se iniciará el protocolo a partir del momento de su aprobación hasta 5 años después.

Septiembre de 2004: se somete el protocolo a la evaluación del Comité de Investigación

Septiembre-Octubre 2004: realización de modificaciones.

Octubre 2004: inicio del protocolo.

Octubre de 2009: finalización del protocolo.

Enero 2010: reporte de resultados preliminares.

RESULTADOS ESPERADOS

Se espera que con el presente estudio se logre aumentar la sobrevida libre de evento y la sobrevida global a un 50% por lo menos. Se espera que se pueda integrar una clínica interdisciplinaria para el tratamiento de los pacientes con Rabdomiosarcoma que sirva como modelo para el tratamiento de otras patologías y que mediante la participación de los especialistas involucrados se pueda aumentar la efectividad del tratamiento y disminuir la frecuencia de recaídas y mortalidad obtenida actualmente en nuestra institución.

FINANCIAMIENTO

El presente protocolo de estudio no implica gastos extras a los que se realizan actualmente en la atención de los pacientes con rabdomiosarcoma, solamente la organización del grupo interdisciplinario apegado a un programa de tratamiento rígido que permita la mejoría en los resultados del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, et al: Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 13; 2123-2139, 1995.
2. Crist W, Kun L: Common solid tumors of childhood. *N Eng J Med* 324; 461-71, 1991.
3. Gurney JG, Young JL, Roffers SD, et al: Soft tissue sarcomas, in Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al (eds): *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, SEERProgram, NIH Publication No. 99-4649, 1999, pp 111-124
4. Tesis de Pablo González.
5. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I: A final report. *Cancer* 61:209-220, 1988
6. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 71:1904-1922, 1993
7. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al: The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 13:610-630, 1995.
8. Blanco-Montero A, Gallegos-Castorena S: Rhabdomyosarcoma, experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez 1990-2000. Tesis de Postgrado para obtener el título de Pediatría Médica, UNAM, México, D.F. 2001.
9. Donaldson SS, Meza JL, Breneman J, et al: Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiation in children with rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (in press)
10. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney B, Ruyman FB, et al: Intergroup rhabdomyosarcoma study IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 19; 3091-3102, 2001.
11. Koscielniak E, Harms D, Henze G, Juürgens H, Gadner H, Herbst M et al: Results of Treatment for Soft Tissue Sarcoma in Childhood and Adolescence: A Final Report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J Clin Oncol* 17: 3706-3719, 1999.
12. Flamant F, Rodary C, Rey A, et al: Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence. Results of the Second study of the International Society of Pediatric Oncology: MMT 84. *Eur J Cancer* 1998; 34:1050.

13. McCarville MB, Spunt SL, Pappo AS. Rhabdomyosarcoma in pediatric patients: the good, the bad and the unusual. *AJR* 2001; 176: 1563-1569.
14. Ramsden WH. Imaging in the diagnosis and staging of paediatric abdominal tumours. *Imaging* 2001;13: 262-271.
15. Dagher R, Helman L. Rhabdomyosarcoma: an overview. *The Oncol* 1999; 4:34-44.
16. Galdish GW, Sabloff BM, Munden RF, Truong MT, et al. Primary thoracic sarcomas. *Radiographics* 2002; 22: 621-637.
17. Griffiths JD, Stark RJ, Ding JC, et al: Vincristine neurotoxicity in Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Med J Aust* 1985; 143: 305-306.
18. McGuire SA, Gospe SM, Dahl G. Acute vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Med Ped Oncol* 1989; 17: 520-523.
19. Povik LF, Austin Mj. Genotoxicity of Bleomycin. *Mutat Res* 1991; 257:127-143.
20. Bowen D, Goldman ID. The relationship among transport, intracellular binding, and inhibition of RNA synthesis by actinomycin D in Ehrlich ascites tumor cells in vitro. *Cancer Res* 1975; 35: 3054-3060.
21. Cooper HL, Braverman R. The mechanism by which actinomycin D inhibits protein synthesis in animal cells. *Nature* 1977; 269: 527-9.
22. Bachur NR, Gee MV, Friedman RD. Nuclear catalyzed antibiotic free radical formation. *Cancer Res* 1982; 42: 1078-1081.
23. Kessel D, Bosman HB. On the characteristics of actinomycin resistance in L5178Y cells. *Cancer Res* 1970; 30: 2695-2701.
24. Rhiem H, Biedler JL. Potentiation of drug effect by Tween 80 in Chinese hamster cells resistant to actinomycin D and daunomycin. *Cancer Res* 1972;32:1195-1200.
25. Frei E. The clinical use of actinomycin. *Cancer Chemther Rep* 1974;58:49-54.
26. Cohen IJ, Loven DG, et al. Dactinomycin potentiation of radiation pneumonitis : a forgotten interaction. *Pediatr Hematol Oncol* 1991; 8:187-92.

27. Chang TKH, Weber GF, Crespi CL, et al: Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer Res* 1993; 53: 5629-5637.
28. Grochow LB. Covalent DNA-binding drugs. En: Perry MC. *The chemotherapy source book*. 3a. edición, Lippincott Williams and Wilkins. 2001; 195-196.
29. Altman AJ, Wolff LJ: The prevention of infection. En: Ablin AR: *Supportive care of children with cancer*. 2a edición. Johns Hopkins University Press, pp. 3, 1997.

ANEXO TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA DE ACUERDO A LA OMS

HEMATOLÓGICA	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
LEUCOCITOS	>4,000	3,000-3,900	2,000-2,900	1,000-1,900	<1,000
PLAQUETAS		75,000-NORMAL	50,000-74,900	25,000-49,900	<25,000
HEMOGLOBINA		10-NORMAL	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
GRANULOCITOS	>2000	1500-1900	1000-1400	500-900	<500
INFECCIÓN	NINGUN	LEVE, NO REQUIERE TRATAMIENTO	MODERADA, ANTIBIÓTICOS ORALES	GRAVE, ATB IV ANTIMICÓTICOS U HOSPITALIZACION	RIESGOSA PARA LA VIDA
<u>GASTROINTESTINAL</u>	<u>NINGUNO</u>	UN EPISODIO EN 24 HORAS	2 A 5 EPISODIOS EN 24 HORAS	6 A 10 EPISODIOS EN 24 HORAS	>10 EPISODIOS EN 24 HORAS O QUE REQUIERE APOYO PARENTERAL
<u>VOMITO</u>					
<u>DIARREA</u>	<u>NINGUNA</u>	INCREMENTO DE 2 A 3 EVACUACIONES AL DIA RESPECTO A LO PREVIO AL TRATAMIENTO	INCREMENTO DE 4 A 6 EVACUACIONES AL DÍA	INCREMENTO DE 7 A 9 EVACUACIONES AL DIA	INCREMENTO DE > 10 EVACUACIONES AL DIA O DIARREA SANGUINOLENTA
<u>ESTOMATITIS</u>	<u>NINGUNA</u>	ULCERAS O ERITEMA NO DOLOROSAS	ERITEMA, EDEMA O ULCERAS DOLOROSAS PERO PUEDE COMER	ERITEMA, EDEMA O ULCERAS DOLOROSAS Y NO PUEDE COMER	REQUIERE TRATAMIENTO PARENTERAL O SOPORTE ENTERAL
<u>HEPÁTICA</u>					
BILIRRUBINAS	NORMAL		<1.5 VECES LO NORMAL	1.5-3.0 VECES LO NORMAL	>3.0 VECES LO NORMAL
<u>TRANSAMINASAS</u>	<u>NORMAL</u>	<2.5 VECES LO NORMAL	2.6 A 5 VECES LO NORMAL	5.1 A 20 VECES LO NORMAL	>20 VECES LO NORMAL

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS RABDOMIOSARCOMA QUE NO AFECTA VEJIGA

Nombre: _____

Edad: _____ Género: _____ Registro: _____

Fecha Nacimiento: _____ Teléfono: _____

Domicilio: _____

Fecha del diagnóstico: _____ Registro de Patología: _____

Sitio Primario: _____

Volumen del tumor primario: _____

Histología: Alveolar _____ Embrionario: _____ Botroide: _____ Indiferenciado: _____

Infiltración a: SNC _____ Pulmón: _____ Médula ósea: _____

Hueso: _____

Ganglios regionales: _____ Ganglios a distancia: _____

Estadificación grupo clínico: I _____ II _____ III _____ IV _____

Estadificación TNM 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____

Grupo pronóstico: Excelente _____ Muy bueno _____ Bueno _____ Malo _____

Fecha de inicio de quimioterapia: _____

Sem an	0	1	2	3	4	5	6	7	8		9	10	11	12	13	14	15	16		20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Fecha																													
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	R	V	V	V	V				V	R	V	V	V	V	V	V	-	-	-	R
	A			A			A			E	R	A	D	I	A	R		A	E	A		A						E	
	C			C			C			S	C			C				C	S	C		C						S	
										P									F									P	
Sem an	29	30	31	32	33	34		38	39	40	41	42	43	44	45		48	49	50	51	52								
Fecha																													
	V	V	V	V	V	V	R	V	V	V	V	V	V	V	V	R	V	V	V	V	V		R						
	A			A			E	A		A			A		E	A		A				E							
	C			C			S	C		C			C		S	C		C				S							
							P								P							P							

Fecha de terminación de quimioterapia: _____

Fecha de inicio de radioterapia: _____

Campos radiados: _____

Dosis: _____ Fecha de fin radioterapia: _____

RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

EVALUACIÓN 1: Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
EVALUACIÓN 2: Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
EVALUACIÓN 3: Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
EVALUACIÓN 4: Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
EVALUACIÓN 5: Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
EVALUACIÓN 6: Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____

(Anotar % de disminución en caso de no tener respuesta completa)

Fecha de Inicio de Vigilancia: _____

Fecha de visita: _____

Estado: Vivo sin actividad tumoral _____

Vivo con actividad tumoral _____

Muerto sin actividad tumoral _____

Muerto con actividad tumoral _____

Abandono _____

Fecha de visita: _____

Estado: Vivo sin actividad tumoral _____

Vivo con actividad tumoral _____

Muerto sin actividad tumoral _____

Muerto con actividad tumoral _____

Abandono _____

Fecha de visita: _____

Estado: Vivo sin actividad tumoral _____

Vivo con actividad tumoral _____

Muerto sin actividad tumoral _____

Muerto con actividad tumoral _____

Abandono _____

Fecha de visita: _____

Estado: Vivo sin actividad tumoral _____

Vivo con actividad tumoral _____

Muerto sin actividad tumoral _____

Muerto con actividad tumoral _____

Abandono _____

Fecha de visita: _____

Estado: Vivo sin actividad tumoral _____

Vivo con actividad tumoral _____

Muerto sin actividad tumoral _____

Muerto con actividad tumoral _____

Abandono _____

Causa de abandono: _____

Sobrevida libre de evento: _____

Sobreviva global: _____

Fecha de muerte: _____

Causa de muerte: _____

Toxicidad:

Evaluación 1: Hematológica 1: _____ 2: _____ 3: _____ 4: _____

Gastrointest: 1: _____ 2: _____ 3: _____ 4: _____

Infección 1: _____ 2: _____ 3: _____ 4: _____

Hepática 1: _____ 2: _____ 3: _____ 4: _____

Evaluación 2: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Evaluación 3: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Evaluación 4: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Evaluación 5: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Evaluación 6: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS RABDOMIOSARCOMA DE VEJIGA

Nombre: _____

Edad: _____ Género: _____ Registro: _____

Fecha Nacimiento: _____ Teléfono: _____

Domicilio: _____

Fecha del diagnóstico: _____ #Patología: _____

Sitio Primario: _____

Volumen del tumor primario: _____

Histología: Alveolar ___ Embrionario: ___ Botroide: ___ Indiferenciado: ___

Infiltración a: SNC ___ Pulmón: ___ Médula ósea: ___

Hueso: _____

Ganglios regionales: _____ Ganglios a distancia: _____

Estadificación grupo clínico: I _____ II _____ III _____ IV _____

Estadificación TNM 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____

Grupo pronóstico: Excelente _____ Muy bueno _____ Bueno _____ Malo _____

Fecha de inicio de quimioterapia: _____

Sem an	0	1	2	3	4	5	6	7	8		9	10	11	12	13	14	15	16		20	21	22	23	24	25	26	27	28		
Fecha																														
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	R	V	V	V	V				V	R	V	V	V	V	V	V	V	-	-	-	R
	A			A			A			E	R	A	D	I	A	R		A	E	A			A						E	
	C			C			C			S	A			A				A	S	C			C						S	
										P									P										P	
Sem an	29	30	31	32	33	34		38	39	40	41	42	43	44	45		48	49	50	51	52									
Fecha																														
	V	V	V	V	V	V	R	V	V	V	V	V	V	V	R	V	V	V	V	V	V		R							
	A			A			E	A			A			A	E	A			A			E							E	
	C			C			S	C			C			C	S	C			C			S							S	
							P								P														P	

Fecha de terminación de quimioterapia: _____
 Fecha de inicio de radioterapia: _____
 Campos radiados: _____
 Dosis: _____ Fecha de fin radioterapia: _____

RESPUESTA AL TRATAMIENTO:
EVALUACIÓN 1:
 Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
EVALUACIÓN 2:
 Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
EVALUACIÓN 3:
 Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
EVALUACIÓN 4:
 Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
EVALUACIÓN 5:
 Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
EVALUACIÓN 6:
 Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____
 (Anotar % de disminución en caso de no tener respuesta completa)

Fecha de Inicio de Vigilancia: _____

Fecha de visita: _____

Estado: Vivo sin actividad tumoral _____

Vivo con actividad tumoral _____

Muerto sin actividad tumoral _____

Muerto con actividad tumoral _____

Abandono _____

Fecha de visita: _____

Estado: Vivo sin actividad tumoral _____

Vivo con actividad tumoral _____

Muerto sin actividad tumoral _____

Muerto con actividad tumoral _____

Abandono _____

Fecha de visita: _____

Estado: Vivo sin actividad tumoral _____

Vivo con actividad tumoral _____

Muerto sin actividad tumoral _____

Muerto con actividad tumoral _____

Abandono _____

Fecha de visita: _____

Estado: Vivo sin actividad tumoral _____

Vivo con actividad tumoral _____

Muerto sin actividad tumoral _____

Muerto con actividad tumoral _____

Abandono _____

Fecha de visita: _____

Estado: Vivo sin actividad tumoral _____

Vivo con actividad tumoral _____

Muerto sin actividad tumoral _____

Muerto con actividad tumoral _____

Abandono _____

Causa de abandono: _____

Sobrevida libre de evento: _____

Sobreviva global: _____

Fecha de muerte: _____

Causa de muerte: _____

Toxicidad:

Evaluación 1: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Evaluación 2: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Evaluación 3: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Evaluación 4: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Evaluación 5: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

Evaluación 6: Hematológica 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Gastrointest: 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Infección 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
Hepática 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: _____ Hora: _____ Edad: _____
Nombre: _____ Registro: _____

Estoy enterado(a) de que mi hijo(a)_____ tiene el diagnóstico de RABDOMIOSARCOMA. Se me ha informado que sin tratamiento la enfermedad es siempre mortal y que la tasa de curación actualmente obtenida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es de 20 %. Se me ha invitado a que mi hijo participe en el protocolo de investigación y tratamiento llamado Eficacia del Protocolo de Tratamiento de Rbdomiosarcoma adaptado del estudio del Grupo Interdisciplinario para el Rbdomiosarcoma (IRS IV) en niños del Hospital Infantil de México

1. . Con este estudio se pretende que la tasa de curación, que actualmente es del 20%; se eleve a curación a un 40 a 50% utilizando un esquema de quimioterapia que emplea Vincristina, Actinomicina D y ciclofosfamida, además de radioterapia y cirugía.
2. El participar en este estudio implica que mi hijo(a) reciba quimioterapia a través de la vena, toma de muestras de la médula ósea y de la sangre. Todos estos procedimientos son realizados rutinariamente a todos los pacientes con Rbdomiosarcoma que reciben tratamiento en esta institución. El participar en este estudio no aumenta el número de procedimientos a realizarse en comparación con los pacientes que no participen en este estudio.
3. Se me ha explicado que el tratamiento con Vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida además de combatir a las células de rbdmiosarcoma puede ocasionar algunos efectos tóxicos a otros órganos pero que son **temporales**. Entre los **efectos indeseables transitorios** que puedo esperar que mi hijo presente están los siguientes: náusea, vómito, caída del pelo, disminución de los glóbulos blancos (células de defensa del organismo), disminución de los glóbulos rojos (anemia), disminución de las plaquetas (sangrado), diarrea, mucositis (inflamación de las mucosas de boca), así como una mayor susceptibilidad a infecciones.
4. Se me ha explicado también que para el manejo del vómito y mucositis se emplean de rutina algunas medidas preventivas para disminuir la gravedad de estos efectos indeseables o evitarlos. Así como también se realizará vigilancia clínica frecuente para identificar cualquier complicación de forma temprana.
5. Se me ha indicado que ante cualquier anormalidad que yo observe en mi hijo(a) deberé acudir al Hospital Infantil de México a recibir atención médica.
6. El participar en este estudio puede ayudar a que las posibilidades de curación de mi hijo se aumenten.

8. En cualquier momento el Dr. Sergio Gallegos Castorena o cualquiera de los investigadores deberán resolver las dudas que pueda tener acerca del estudio y deberán proporcionarme información actualizada obtenida durante el estudio.

9. Se guardará confidencialidad para la identidad de mi hijo(a) cuando se maneje información obtenida de su participación en el estudio.

10. Todas las complicaciones resultantes de la participación en el estudio serán tratados en el Hospital Infantil de México, las complicaciones esperadas en este estudio son similares a las presentadas por cualquier niño que recibe quimioterapia.

11. Al firmar esta hoja autorizo la participación de mi hijo(a) en el estudio, libremente y sin ninguna presión y se me proporcionará una copia de esta autorización. Y se me ha asegurado que en cualquier momento puedo retirar a mi hijo del estudio sin que esto ocasione prejuicios para continuar su atención y tratamiento.

Para cualquier duda sobre el protocolo podré consultar al Dr. Sergio Gallegos Castorena al 52-28-99-17 ext 1238 y 1239.

PADRE /MADRE/ TUTOR (NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

PACIENTE: _____

TESTIGOS

Nombre, Firma, dirección y fecha

Nombre, Firma, dirección y fecha.

INVESTIGADOR

Nombre, Firma, Dirección, Teléfono y Fecha

