



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“Características clínicas, eventos de muerte y toxicidad de los pacientes con diagnóstico de rhabdomyosarcoma tratado con el protocolo nacional de quimioterapia en el instituto nacional de pediatría”

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR JORGE ANTONIO BERMÚDEZ LUGO

TUTORES:

DRA ROCIO CÁRDENAS CARDÓS

DRA LILIANA VELASCO HIDALGO



CIUDAD DE MÉXICO.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



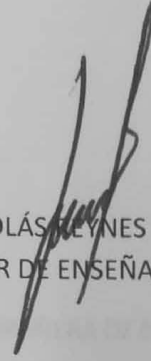
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EVENTOS DE MUERTE Y TOXICIDAD DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE RABDIOMOSARCOMA TRATADO CON EL PROTOCOLO NACIONAL DE
QUIMIOTERAPIA EN INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA




DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDÓS
TUTOR DE TESIS



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
CO-TUTOR DE TESIS



M.C. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY
TUTOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A ITZEL MI COMPAÑERA DE MUCHAS VIDAS.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por el apoyo incondicional todos estos años.

A mis maestros del curso de subespecialización en oncología pediátrica.

Gracias por enseñarme el arte.

CONTENIDO

1 ANTECEDENTES	1
1.1 GENERALIDADES	1
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	2
1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA	3
1.4 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	5
1.5 TRATAMIENTO	6
1.5.1 CICLOFOSFAMIDA	9
1.5.2 DOXORRUBICINA	10
1.5.3 IFOSFAMIDA	11
1.5.4 ETOPOSIDO	12
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3 JUSTIFICACION	13
4 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	15
5 HIPOTESIS	16
6 OBJETIVO GENERAL	17
7 OBJETIVOS SECUNDARIOS	17
8 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	18
9 MATERIAL Y MÉTODOS	18
9.1 POBLACIÓN OBJETIVO	18
9.2 POBLACIÓN ELEGIBLE	18
9.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	18
9.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	19
9.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	20
9.6 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	33
9.7 RECURSOS	34

9.8 CONFLICTO DE INTERES	36
9.9 CALCULO DE LA MUESTRA	36
9.10 ANALISIS ESTADÍSTICO	36
9.11 ASPECTOS ETICOS	37
10 RESULTADOS	39
11 DISCUSIÓN	53
12 CONCLUSIONES	58
13 BIBLIOGRAFÍA	58

1 ANTECEDENTES

1.1 GENERALIDADES

El rabdomiosarcoma (RMN) es un término que engloba a un grupo heterogéneo de tumores relacionados todos con el linaje muscular. Se cree que esta familia de tumores derivan de precursores mesenquimales y que comparten la programación genética para la diferenciación hacia músculo ^[1].

Existen dos tipos mayores histológicos de rabdomiosarcoma, el embrionario y el alveolar, los cuales parecen ser biológicamente distintos ^[2]. Los pacientes con rabdomiosarcoma embrionario difieren de aquellos con tipo alveolar en edad al diagnóstico, sitio primario de aparición, propensión a generar metástasis y supervivencia a largo plazo ^[2]. El RMS embrionario cuenta por el 78–80% de los casos y tiende a ocurrir en cabeza, cuello y tracto genitourinario de pacientes más jóvenes y se asocia a un pronóstico favorable. El RMS alveolar cuenta por 20–30% de los casos y ocurre en las extremidades en pacientes pediátricos de mayor edad y está asociado a peor pronóstico ^[1].

El rabdomiosarcoma embrionario (RMSE) se denomina de esta forma por su semejanza al músculo embrionario en desarrollo, definido por un espectro de células redondas primitivas a ovoides con núcleo excéntrico con cromatina abierta. Esta variedad presenta frecuentemente celularidad variada en un estroma mixoide ^[1].

Existen dos variantes de RMSE con mejor pronóstico, el tipo botrioide llamado así por su semejanza a un racimo de uvas (botrys) y ocurre en el lumen de vísceras huecas como la vejiga, vagina y conductos biliares extrahepáticos; el tipo fusocelular asemeja a músculo liso con diferenciación rabiomioblástica y ocurre en la región paratesticular, ambos cuentan por el 1% de los casos de RMS en niños [1,3].

El rabiomiosarcoma alveolar se observa como células pequeñas redondas y azules con poco citoplasma con núcleos grandes donde la cromatina es gruesa y frecuentemente con un nucléolo central. Su disposición se caracteriza por zonas de densa celularidad alternadas con espacios vacíos o hendiduras que dan la apariencia de alveolos embrionarios. Existe una variante sólida en la que no se observan estas hendiduras y está constituida sólo por el patrón densamente celular [1].

Dada la dificultad que existe en ciertos casos para definir el diagnóstico, la inmunohistoquímica positiva para desmina, mioglobina, actina específica de músculo y los factores de transcripción MyoD y miogenina apoyan el diagnóstico de rabiomiosarcoma [1].

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El RMS corresponde al 40% de los casos de sarcoma de tejidos blandos en pacientes menores de 20 años y alrededor del 3% de los casos de cáncer en el paciente pediátrico [1,4] lo que lo convierte en el tumor de tejidos blandos más frecuente. Su

incidencia varía con la edad, en menores de 5 años cuenta por el 60% de los casos de sarcoma y en los pacientes de 15–19 años es solo el 23% [5].

Tiene una incidencia anual de 4.3 casos por millón de habitantes menores de 20 años en los Estados Unidos [4]. La incidencia más alta es de hasta 8.4 por millón de habitantes y ocurre en pacientes de 1 a 4 años. La relación hombre–mujer se ha reportado en 5:4 [1].

1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El IRS (The Intergroup Rhabdomyosarcoma study) ha realizado varios ensayos clínicos a partir de 1972. El primer estudio se llevó a cabo entre 1972 y 1978 y se trató de un ensayo clínico aleatorizado abierto que ingresó a pacientes menores de 21 años con diagnóstico histológico de rhabdomyosarcoma. Se analizaron 799 pacientes de los cuales 686 cumplieron todos los criterios de inclusión. En dicho estudio se reportó la siguiente frecuencia en cuanto a edad: <1 año en 4%, 1–4 años en 34%, 5–9 años en 25%, 10–14 años en 22% y 15–21 en 15% [6].

De forma general, la frecuencia de aparición de sitios primarios se ha reportado en orden de frecuencia: genitourinario (23%), extremidades (20%), parameníngeos (16%), orbita (10%) y otros en cabeza y cuellos (10%) [7]. Sin embargo, La frecuencia de localización varía dependiendo del tipo histológico. El registro epidemiológico de los estados unidos reunió la información de diferentes reportes y grupos de trabajo y reportó lo siguiente: para el tipo embrionaria, cabeza y cuello se presentó en 29%, órbita 11%, genitales 18%, vejiga y próstata 10%, tronco 7%, piso pélvico

11% y extremidades 6%; para el subtipo alveolar , cabeza y cuello en 22%, órbita 4%, genitales 3%, vejiga y próstata 0%, tronco 10%, piso pélvico 11% y extremidades 39% [8].

Los estudios IRS I–IV (descripción individual de cada estudio en sección de evolución del tratamiento) han reportado que el RMS puede ocurrir virtualmente en cualquier parte de la economía corporal fuera del sistema nervioso central. El RMSE ocurre en sitios donde existe poco músculo esquelético, como la órbita, faringe, senos paranasales, pared vaginal y tejido para testicular. Los tumores alveolares tienden a aparecer en el tronco y las extremidades, donde existe mayor músculo esquelético [1]. La presentación clínica es la de una masa indolora, firme, fija a planos profundos, la cual tendrá síntomas asociados dependiendo del sitio de aparición, por ejemplo, tumores en la región parameningea pueden iniciar con parálisis de nervio craneal, los tumores orbitarios con proptosis o diplopía, los tumores de vejiga y próstata con retención urinaria [1,6,9,10,11].

En 1984 Frederick Ruymann y cols realizó un reporte observacional sobre la frecuencia de metástasis en pacientes menores de 21 años con diagnóstico histológico de rhabdomyosarcoma, usando los datos obtenidos en el estudio IRS–I (descripción del estudio en sección anterior). Lo reportado fue que al momento del diagnóstico, entre el 15 y 25% de los pacientes tienen metástasis a distancia, el 50% de ellos es una sola metástasis. El pulmón es el sitio más frecuente contando por 40–50% de los casos, seguido por médula ósea del 20–30% y hueso 10% [12].

La evaluación inicial tiene tres componentes: la evaluación de la extensión y las relaciones anatómicas del tumor primario, la detección de metástasis y la detección de otros problemas que pueden estar relacionados con el tumor por ejemplo parálisis de nervio craneal o retención urinaria [1].

El estándar de oro para la evaluación del tumor primario es la resonancia magnética nuclear contrastada. Para la detección de metástasis el estándar es la tomografía pulmonar no contrastada (excepción si existe involucro de ganglios hiliares o derrame pleural). El gamagrama óseo auxilia en la evaluación de metástasis a hueso, sin embargo en lactantes la serie ósea es más sensible. La biopsia de médula ósea bilateral detecta involucro de médula ósea [1].

1.4 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Para ajustar la intensidad de la terapia a la probabilidad de recurrencia el tratamiento se guía por una estratificación del riesgo basado en la histología pretratamiento, sitio del tumor primario, la extensión del tumor residual después de la resección quirúrgica y la presencia de metástasis a distancia definiendo así tres grupos de riesgo: bajo intermedio y alto [4]. Los grupos clínicos se definen después del procedimiento quirúrgico inicial y antes del inicio de quimioterapia y está basado principalmente basado en la extensión del tumor residual y considera el involucro de ganglios linfáticos. El sistema de grupos de la IRS es altamente predictivo del resultado del tratamiento [10], la supervivencia libre de falla a tres años para los pacientes en IRS-IV fue de 83% para el grupo I, 86% para el grupo II, 73% para el grupo III y <30% para pacientes del grupo 4 [13]. La frecuencia de los

grupos clínicos se ha descrito: grupo I en 16%, grupo II en 20%, el grupo III en 48% y el grupo IV en 16% de los casos [7].

1.5 TRATAMIENTO

Antes del tratamiento con quimioterapia la supervivencia era rara, siendo hasta del 8% después de la escisión quirúrgica completa [1].

El Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) fue creado en 1972 con el auspicio del National Cancer Institute de los estados unidos con el fin de reunir a las pacientes de los tres grupos de oncología pediátrica que lo integraron en su inicio [14]. A continuación se resumen los cambios en los esquemas de quimioterapia con respecto a cada uno de los ensayos.

El primer ensayo clínico con quimioterapia se llevó a cabo de 1967 a 1971. Los pacientes que tenían resección completa se separaron aleatoriamente al brazo de vigilancia o al brazo de administración de vincristina y actinomicina D de 9 a 13 ciclos de 9 semanas. Los pacientes que tenían enfermedad residual microscópica después de la resección ingresaron al brazo de quimioterapia solamente. Se ingresaron 84 pacientes al estudio y se reportó que la supervivencia libre de recaída a 4 años fue de 47% en el grupo de vigilancia contra 82% en el grupo de resección completa más quimioterapia. Por otro lado, la supervivencia libre de recaída para el grupo con enfermedad residual y quimioterapia fue de 90% [15]. Las conclusiones de este primer ensayo sentaron las bases para la terapia multimodal que es el tratamiento estándar hoy en día.

De 1972 a 1978 se llevó a cabo el primer ensayo del grupo de estudio de rhabdomyosarcoma, IRS I (IRS: The Intergroup Rhabdomyosarcoma study). Se trató de un ensayo clínico aleatorizado abierto que ingresó a pacientes menores de 21 años con diagnóstico histológico de rhabdomyosarcoma. Los objetivos fueron: 1) evaluar el rol de la radioterapia local en los pacientes grupo I que recibieron esquema de quimioterapia con vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida. 2) determinar si el añadir ciclofosfamida al tratamiento de quimioterapia con vincristina y actinomicina y radioterapia local resultaba en beneficio. 3) Documentar la tasa de remisión usando vincristina, actinomicina y ciclofosfamida con radioterapia en pacientes con estadios avanzados y 4) evaluar el rol de doxorubicina a la terapia con vincristina, actinomicina y ciclofosfamida (VAC) en pacientes con estadios avanzados. Se analizaron 686 pacientes al término del estudio. Las conclusiones del estudio fueron: 1) los pacientes grupo I no se benefician de la radioterapia local, 2) la adición de ciclofosfamida no incrementa la eficacia en los pacientes grupo II que reciben radioterapia, 3) la doxorubicina no incrementa la eficacia en pacientes grupo III que recibieron VAC + radioterapia y 4) en los pacientes grupo IV se encontró una tendencia a responder más rápido si se añadía doxorubicina a VAC pero no hubo diferencia en cuanto a supervivencia global [6].

El segundo estudio (IRS-II) se realizó entre 1978 y 1984 y contó con la participación del grupo de estudio de cáncer en niños del reino unido (UKCCSG). Los objetivos del estudio fueron: 1) determinar el valor de ciclofosfamida en pacientes grupo I

con histología favorable, 2) evaluar el rol de la terapia pulsada con VAC comparada con VA en pacientes grupo II de histología favorable, 3) evaluar el rol de doxorubicina en pacientes grupo III y IV excluyendo sitios pélvicos especiales. Se enrolaron pacientes menores de 21 años con diagnóstico de rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing de tejidos blandos y sarcoma indiferenciado, los cuales se aleatorizaron para recibir ciclofosfamida o doxorubicina o ninguna dependiendo el grupo al que pertenecían. Se analizaron 776 casos y estas fueron las conclusiones: 1) vincristina y actinomicina dados por un año es equivalente a dos años con VAC en pacientes grupo I que no recibieron radioterapia, 2) la ciclofosfamida no brinda beneficio en pacientes con VA grupo II que recibieron radioterapia y 3) la adición de doxorubicina a la terapia VAC no mejora el desenlace en pacientes grupos III y IV [9].

El IRS-III se llevó a cabo de 1984 a 1991 con los siguientes objetivos: 1) determinar el rol de la doxorubicina a la terapia VAC en pacientes grupo II y 2) determinar si la adición de cisplatino/doxorubicina o cisplatino/doxorubicina/etopósido a pacientes grupos III y IV resultaba en beneficio. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado donde se enrolaron pacientes menores de 21 años con diagnóstico de rhabdomyosarcoma, sarcoma indiferenciado sarcoma de Ewing óseo y extraóseo. Al final del estudio se reclutaron 1062 pacientes para ser analizados. La conclusión global fue que aunque se tuvo ligeramente mejores resultados con respecto a IRS-II, no hubo un subgrupo de pacientes en especial que se beneficiara de la intensificación de la quimioterapia [10].

El IRS-IV se llevó a cabo de 1991 a 1997, los pacientes elegibles fueron menores de 21 años con diagnóstico de rhabdomyosarcoma o sarcoma indiferenciado. El objetivo fue comparar tres regímenes de quimioterapia de inducción y continuación basada en VAC con la sustitución de ciclofosfamida por ifosfamida o el reemplazo de actinomicina y ciclofosfamida por ifosfamida y etopósido. Los pacientes se aleatorizaron por grupo de riesgo para recibir estos regímenes. Al término del estudio se analizaron 894 pacientes y se obtuvo de conclusión que los resultados no fueron mayormente diferentes a IRS-III, excepto por los pacientes de riesgo intermedio con histología embrionaria donde hubo un incremento en la supervivencia libre de enfermedad. Se concluyó que no existe ventaja de VAI o VIE sobre VAC [11].

A continuación se describe la evolución de cada fármaco como parte del tratamiento del rhabdomyosarcoma.

1.5.1 Ciclofosfamida

En el IRS-I los pacientes con enfermedad residual microscópica se aleatorizaron para recibir dos años de vincristina y actinomicina D (con seis dosis de VCR y cinco días de actinomicina D en ciclos de 9 semanas) o VAC (12 dosis semanales al inicio de la semana, actinomicina cada 12 semanas y ciclofosfamida diaria oral). No existió diferencia significativa entre los dos grupos, por lo que se concluyó que el

agregar ciclofosfamida puede sustituir a 60 dosis de vincristina y 3 ciclos de actinomicina [6].

En el IRS-II se intentó definir el rol de la ciclofosfamida intravenosa. Los paciente con resección completa recibieron VA (por un año, en contraste con los dos años en el estudio previo) o el esquema VAC (del IRS I) y los resultados mostraron que no existía diferencia. Para los pacientes con enfermedad microscópica residual se aleatorizaron hacia VA por un año (con VCR semanal y ciclos de 5 días de Actinomicina D) o VAC (VCR el primer día, con 5 días de actinomicina y ciclofosfamida intravenosa) y no se encontró diferencia entre los dos grupos, sin embargo las dosis de vincristina y actinomicina fueron muy diferentes en ambos grupos por lo que no es posible hacer comparación significativas [9, 15].

Para los pacientes de riesgo intermedio en el IRS-III se administró a dosis de 900 mgm² y en IRS-IV se administró a dosis de 2200 mgm² [10,13] sin embargo estos cambios en la dosis de ciclofosfamida no reflejaron cambios en las tasas de supervivencia [17].

1.5.2 Doxorubicina

Se cree que es el agente más efectivo en sarcomas, sin embargo, la cardiotoxicidad que presenta como efecto secundario ha limitado su uso en población pediátrica [1].

En IRS-I los pacientes del grupo III y IV se aleatorizaron para recibir VAC (con actinomicina cada 12 semanas y ciclofosfamida oral continua) o VAC con

doxorubicina intercalada en medio de cada ciclo de actinomicina, esto no resultó en diferencias en la supervivencia [9]. En IRS-II los pacientes del grupo III y IV recibieron VAC en esquemas de 4 semanas o VAC con doxorubicina reemplazando de forma alternante a actinomicina, existió un incremento en la supervivencia en ambos grupos pero sin diferencia entre ellos [6]. En el IRS-III a los pacientes del grupo II con histología favorable se les administro ya fuera un esquema con vincristina y actinomicina o vincristina actinomicina y doxorubicina en donde se encontró diferencia a favor de este último (supervivencia a 5 años de 54% vs 89%) [10]. En IRS-IV se añadió doxorubicina a los pacientes de los grupos III y IV sin embargo los esquemas no eran valorables entre ellos [15].

1.5.3 Ifosfamida

La primera incursión de este fármaco en los IRS fue hasta el número IV, donde los pacientes fueron aleatorizados para recibir VAC (con ciclofosfamida a 2.2 gm²) o VAI (con ifosfamida a 1.8 gm² por 5 dosis) y no existió diferencia entre ambos esquemas [13], sin embargo se concluye mayor beneficio de VAC por la menor incidencia de toxicidad urotelial, renal y neurológica al sustituir a ifosfamida por ciclofosfamida [18].

1.5.4 Etopósido

En IRS–III los pacientes de riesgo intermedio se aleatorizaron para recibir VAC o VAC con cisplatino o VAC con cisplatino y etopósido y no existió diferencia entre los grupos ^[19]. Los pacientes de alto riesgo en IRS–III se trataron con combinaciones de ifosfamida–etopósido, ifosfamida–doxorubicina, irinotecan, vincristina–melfalan, topotecan o topotecan–ciclofosfamida lo que resultó en incremento en la supervivencia de los pacientes tratados con ifosfamida y etopósido ^[19]. En IRS–IV los pacientes de riesgo intermedio se aleatorizaron para recibir VIE, VAC o VAI resultando los tres sin diferencia en la supervivencia ^[13] sin embargo se pudo concluir que existe intercambiabilidad entre ciclofosfamida e ifosfamida y etopósido y actinomicina.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El rabdomiosarcoma es una neoplasia maligna derivada de células precursoras mesenquimales de las que se cree que aunque pueden no ser precursores morfológicos de músculo estriado, estas comparten el patrón de expresión genética que permite la diferenciación hacia este linaje mesenquimal.

El rabdomiosarcoma es el sarcoma de partes blandas más común en la edad pediátrica, siendo este el cuarto tumor sólido más frecuente de la infancia y representa el 3.4% de todos los tipos de cáncer en la edad pediátrica, con una incidencia de 4.3 casos por millón de habitantes menores de 20 años.

Los síntomas de esta enfermedad son inespecíficos, siendo el más común el de una masa dura indolora fija a planos profundos, la cual tendrá sintomatología agregada dependiendo del sitio anatómico del que derive. Lo anterior hace muy difícil el diagnóstico precoz de la enfermedad dada la inespecificidad de los síntomas, lo que provoca en la mayoría de los casos en nuestro medio un diagnóstico tardío, o en otras palabras, en estadios avanzados de la enfermedad.

Tomando en cuenta la terapia multimodal, el rhabdomiosarcoma tiene un pronóstico muy variado, siendo la supervivencia a 5% de casi 100% para tumores orbitarios embrionales, hasta virtualmente 0% en tumores alveolares metastásicos.

En 2007 inició el tratamiento de los rhabdomiosarcomas basados en el protocolo nacional, el cual consiste en una combinación de fármacos quimioterápicos que han reportada utilidad en estos tumores. Entre ellos se encuentra la vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y etopósido.

Desde su inicio no se ha reportado la frecuencia de eventos de muerte y la frecuencia de toxicidad asociada al uso de este protocolo de quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría.

3 JUSTIFICACIÓN

El rhabdomiosarcoma es una neoplasia mesenquimal maligna la cual se origina de células inmaduras que cuentan con la combinatoria genética para diferenciarse hacia músculo estriado. Es el sarcoma de partes blandas más común en la infancia.

Es el tercer tumor sólido extracraneal más común solo antecedido por neuroblastoma y tumor de Wilms. En México, tiene una incidencia anual de 2.5 casos por millón a comparación con el 4.3 reportado en los Estados Unidos de América.

El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital pediátrico de tercer nivel que actúa como centro de referencia para enfermedades oncológicas. En el INP el rabdomiosarcoma ocupa el séptimo lugar en frecuencia de todas las neoplasias tratadas.

Hasta el momento actual, no se ha evaluado la frecuencia de eventos de muerte y la frecuencia y grado de toxicidad asociado al uso de este protocolo de quimioterapia en los pacientes con rabdomiosarcoma tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, así como las complicaciones y la toxicidad asociada a este protocolo.

Este análisis permitirá conocer la frecuencia de los eventos de muerte asociados al uso de este protocolo quimioterapia, información que es susceptible de ser comparada con resultados de protocolos anteriormente usados en INP así como de forma internacional, lo cual arrojará de forma general una idea de la eficacia de este tratamiento. Por otro lado, el análisis de la toxicidad asociada tiene relevancia en cuanto a la carga económica secundaria al tratamiento de las complicaciones.

4 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015?

2. ¿Cuáles son los sitios más frecuentes al diagnóstico de los pacientes con Rabdomiosarcoma tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015?

3. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Rabdomiosarcoma tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015?

4. ¿Cuál es la frecuencia de recaída y progresión de los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015?

5. ¿Cuál es la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma tratados con el Protocolo Nacional en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015?

5 HIPOTESIS

1. Las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: aumento de volumen 90%, parálisis de nervio facial 25% y proptosis en 20%.

2. Los sitios más frecuentes de presentación de los pacientes con Rabdomiosarcoma tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: 25% en genitourinario, 20% en extremidades, 20% en parameníngeos, 20% en órbita y 40% en cabeza y cuello.

3. Las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Rabdomiosarcoma tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: toxicidad infecciosa en 90% y toxicidad hematológica en un 100% con neutropenia menor de 1000 neutrófilos totales.

4. La frecuencia de recaída o progresión en los pacientes con Rabdomiosarcoma tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán de 30%

5. La frecuencia de muerte en los pacientes con Rabdomiosarcoma tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán de 40%

6 OBJETIVO GENERAL:

1. Conocer las características clínicas, sitios de presentación y complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015.

2. Conocer la frecuencia de recaída, progresión y eventos de muerte de los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero de 2015.

7 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Conocer la frecuencia de tratamiento con Radioterapia de los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015.

2. Conocer la histología más frecuente de los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma tratados con el protocolo nacional en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015.

8 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo.

9 MATERIAL Y MÉTODOS:

9.1 POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

9.2 POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría tratados con el protocolo nacional en el periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015.

9.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.

2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Rabdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría.

3. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015.

4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.

5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico histopatológico, características clínica (dolor, aumento de volumen); biopsia de médula ósea para búsqueda de infiltración; estudios de imagen (Tomografía simple y contrastada o Resonancia Magnética del sitio primario de lesión, TAC Pulmonar), PET CT, registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.

6. Expedientes de pacientes que hayan recibido curso completo de tratamiento con quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría

9.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.

2. Pacientes con diagnóstico de sarcoma no rabdo como: sarcoma sinovial, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, liposarcoma, angiosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, fibrosarcoma, tumor desmoide y fibrosarcoma.

9.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependientes:

Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
Masa palpable	Incremento que se percibe	Cualitativa Nominal Dicotómica	Interrogatorio dirigido. Exploración física	Ausente/Presente Referida en la historia clínica
Parálisis de nervio	Alteración motora o sensitiva de un nervio causada por compresión o sección del mismo y expresada como déficit en el área inervada	Cualitativa Nominal Dicotómica	Interrogatorio dirigido, Exploración física	Ausente/Presente Referida en la historia clínica
Proptosis	Desplazamiento del globo ocular hacia adelante	Cualitativa Nominal Dicotómica	Interrogatorio dirigido, Exploración física	Ausente/Presente Referida en la historia clínica
Histología	Definida como: alveolar, embrionaria, botroide,	Cualitativa	Reporte histopatológico	1. Alveolar

Pleomórfico o indiferenciado a criterio de patólogo nominal o en expediente clínico 2. Embri onaria
 3. Botroi de
 4. Pleom órfico
 5. Indife renciado

Inmunohistoquímica						
Actina	Positividad en la tinción inmunohistoquímica	Cualitati va	Nominal Dicotómi ca	o en expediente clínico	Reporte histopatológic	Ausente / Presente
Miosina	Positividad en la tinción inmunohistoquímica	Cualitati va	Nominal Dicotómi ca	o en expediente clínico	Reporte histopatológic	Ausente / Presente
MyoD	Positividad en la tinción inmunohistoquímica	Cualitati va	Nominal Dicotómi ca	o en expediente clínico	Reporte histopatológic	Ausente / Presente
Mioglobi na	Positividad en la tinción inmunohistoquímica	Cualitati va			Reporte histopatológic	Ausente / Presente

		Nominal o en Dicotómica	o expediente clínico	
Desmina	Positividad en la tinción inmunohistoquímica	Cualitativa	Reporte histopatológico	Ausente / Presente
		Nominal o en Dicotómica	o expediente clínico	
Sitio del tumor primario				
Genito urinario	Localizado en próstata, vejiga o vagina	Cualitativa	Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética, encontradas en los reportes de radiología en el expediente clínico	Presente/Ausente
Extremidades	Localizado en brazo, antebrazo, mano, muslo, pierna o pie	Cualitativa	Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética, encontradas	Presente/Ausente

en los reportes
de radiología
en el
expediente
clínico

Paramení ngeos	Localizado en cavidad nasal, senos paranasales, fosa infratemporal/pterigopalatina, nasofaringe y oído medio	Cualitati va Nominal Dicotómi ca	Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética, encontradas en los reportes de radiología en el expediente clínico	Presente/Ausente
Órbita	Localizado dentro de la cavidad orbitaria	Cualitati va Nominal Dicotómi ca	Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética, encontradas en los reportes de radiología en el	Presente/Ausente

expediente
clínico

Cabeza y cuello	Localizado en los tejidos blandos de la cabeza y el cuello con excepción de los definidos en el apartado de parameningeo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética, encontradas en los reportes de radiología en el expediente clínico	Presente/Ausente
Respuesta al tratamiento	Evaluación a través de la realización de tomografía axial simple y contrastada.	Cualitativa Ordinal	1. Respuesta completa: Sin presencia de tumor 2. Muy buena respuesta parcial: Reducción del tamaño tumoral entre 90-99%. Sin presencia de	1. Respuesta completa. 2. Muy buena respuesta parcial. 3. Respuesta parcial. 4. Sin respuesta. 5. Progresión tumoral.

lesiones

nuevas

3. Respuesta

parcial:

Reducción del

tamaño

tumoral > 50 y

<90%, sin

presencia de

nuevas

lesiones

Respuesta

Mixta: Sin

lesiones

nuevas,

reducción

mayor o menor

del 50% en

algunas

lesiones, pero

aumento

menor del 25%

en lesiones

existentes

4. Sin

respuesta: Sin

nuevas
lesiones, <50%
de reducción,
pero menos de
25% de
aumento en
lesiones
existentes

5. Progresión

tumoral:

Cualquier

lesión nueva o

aumento >25%

en cualquier

lesión pre-

existente

Fuente: J Clin

Oncol

1993;11:1466

-1477

Metástasis	Diseminación tumoral fuera del sitio primario de la lesión, por	Cualitativa Nominal	Tomografía Axial Computada,	Presente/Ausente
------------	---	------------------------	-----------------------------	------------------

	vía linfática, hematológica o por contigüidad	Dicotómica	Resonancia Magnética, Gammagrafía Ósea, Biopsia de Médula Ósea encontradas en los reportes de radiología en el expediente clínico	
Recaída	Recurrencia de tumor de misma estirpe histológica después de encontrarse el paciente en vigilancia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética, Gammagrafía Ósea, Biopsia de Médula Ósea encontradas en los reportes de radiología e histopatológicos en el	Presente/Ausente

expediente

clínico

Complicaciones:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Toxicidad infecciosa	Haber padecido alguno de los siguientes diagnósticos: sepsis, choque séptico, colitis neutropénica, celulitis,	Cualitativa nominal Politómica	Sin escala	Ausente / Presente

	neutropenia y fiebre				
Fiebre	Aumento en la temperatura corporal por encima de 38° centígrados	Cualitativa nominal dicotómica	Termómetro digital, marca termex. Medición mayor de 38.3° centígrados en una sola toma oral o 38° al menos durante una hora continua.	Ausente / Presente	
					Fuente: IDSA

Neutropenia	Cuenta de neutrófilos disminuidos.	Cualitativa ordinal	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL. Reportanto una cuenta de:	Grado I II III IV	
			I 1500-2000 neutrófilos		
			II 1000-1500 neutrófilos		

III 500-1000
neutrófilos

IV <500
neutrófilos

Fuente:

Organización
mundial de la
salud.

Anemia

Recuento bajo de
eritrocitos y un
nivel de hemoglobina
menor de lo normal.
Cualitativa
nominal
dicotómica

Biometría hemática Ausente
realizada en /
aparato Presente
automatizado,
modelo 750, marca
Beckman Coulter
con toma de
muestra de 150 uL,
reportando valor
de hemoglobina
<10gr/dl.

Fuente:

Organización
mundial de la
salud.

Plaquetopenia

Disminución de la cantidad de [plaquetas](#) circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.

Cualitativa
nominal
dicotómica

Biometría hemática realizada en / aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL, reportando cuenta de plaquetas <100 000.

Fuente:
Organización mundial de la salud

Eventos de Muerte:

Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente / Ausente
--------	--	--------------------------------	--------------------

Independientes:

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Género biológico del paciente	del	Cualitativa Nominal dicotómica	Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	a	Cuantitativa discreta	Calendario Meses
Quimioterapia	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas .	de las	Cualitativa nominal Politómica	protocolo 1. Protocolo nacional Nacional (Anexo IV)
Radioterapia	Forma de tratamiento basado en radiación ionizante sobre un sitio anatómico determinado	de tratamiento	Cualitativa Nominal	Expediente clínico en la hoja de reporte de radioterapia Ausente/Presente

9.6 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitará la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 2007 a mayo de 2015, que hayan sido tratados con el protocolo nacional
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma
- Se realizará la búsqueda de expedientes en el archivo clínico de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes en una hoja de recolección de datos (anexo) para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, inmunohistoquímica, características clínicas (aumento de volumen, dolor,); biopsia de médula ósea, estudios de imagen

(tomografía simple y contrastada o Resonancia Magnética del sitio de lesión primario, TAC Pulmonar,) Gamagrama Óseo; esquema de quimioterapia empleado; evaluación de tratamiento (Tomografía o Resonancia del sitio primario, TAC de Pulmón, Gamagrama óseo); complicaciones (fiebre, neutropenia, anemia, plaquetopenia); recaída, eventos de muerte. (anexo 1).

- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribió toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 14.

9.7 RECURSOS:

Materiales:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Estudio histopatológico e inmunohistoquímico
- Estudios de imagen

Humanos:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectarán la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador responsable: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

Financiamiento:

El presente protocolo no requiere de financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

9.8 CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación

9.9 CÁLCULO DE LA MUESTRA

Por tratarse de un estudio observacional, descriptivo, el tamaño de muestra será a conveniencia y se incluirán todos los pacientes que se hayan registrado en el Servicio de Oncología con diagnóstico de Rabdomiosarcoma de enero de 2007 a mayo de 2016. El servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional de pacientes con rabdomiosarcoma, por lo que anualmente se registran aproximadamente 3-5 pacientes. Por lo anterior, se calcula que se incluirán 40 pacientes

9.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o medianas con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (Edad, peso, hemoglobina, plaquetas, DHL, temperatura, neutrófilos); mientras que para las variables

categorías se obtendrá proporciones (sexo, aumento de volumen, dolor, respuesta al tratamiento, neutropenia, anemia, plaquetopenia,

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio (DHL, FA), complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

Los resultados serán expresados en forma de cuadros de frecuencia y gráficos.

9.11 ASPECTOS ÉTICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar

individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
2. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
3. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
4. No se cobrará por estudio.

10 RESULTADOS

En total se analizaron 43 pacientes de los cuales 21 fueron de sexo masculino y 22 femenino, resultando en una proporción de 1:1.04. La mediana de edad en meses fue 77.6 con un intervalo intercuantil de 67, así como un mínimo de 7 y máximo de 211 meses.

En el cuadro 1 se observa la frecuencia del origen de los pacientes tratados en el INP en el periodo estudiado. El sitio más frecuente de procedencia fue la ciudad de México con un 37.2%, seguido por el Estado de México con 34.8%. Si englobamos estas dos entidades resulta que el 72% de los pacientes acuden del área metropolitana.

Cuadro 1. Procedencia de los pacientes según el estado de república

Estado	N=43	(%)
Ciudad de México	16	37.2
Estado de México	15	34.8
Guanajuato	3	6.9
Veracruz	2	4.6
Hidalgo	2	4.6
Oaxaca	1	2.3
Tlaxcala	1	2.3
Tabasco	1	2.3

Chiapas	1	2.3
Guerrero	1	2.3
Querétaro	1	2.3

El cuadro 2 resume los tipos histológicos encontrados en los reportes de patología de los pacientes, mientras que el cuadro 3 se compone de las pruebas de inmunohistoquímica encontradas en el estudio histopatológico de cada paciente. La histología alveolar se reportó en un 53% de los casos, y la histología embrionaria en 10% menos con 41%. Por otro lado, al realizar la inmunohistoquímica, encontramos una alta frecuencia de positividad para miogenina y demina, con 86 y 88% respectivamente

Cuadro 2. Frecuencia por histología

Histología	N=43	(%)
Alveolar	23	53.4
Embrionario	18	41.8
Pleomórfico	0	0
Indiferenciado	1	2.3
Botrioides	1	2.3
En maduración	1	2.3

Cuadro 3. Frecuencia de positividad para cada marcador en la inmunohistoquímica

Marcador	N=43	(%)
Actina	5	11.6
Miosina	1	2.3
MyoD	14	32.5
Miogenina	37	86
Desmina	38	88.3

En el cuadro 4 se agrupan las frecuencias de localización por sitio anatómico. El sitio más frecuente en nuestro instituto es el grupo denominado parameníngeo, con una tercera parte de los casos. Si desglosamos este grupo observamos que casi la mitad de los casos se reportan en los senos paranasales, seguido por oído medio. De los sitios no parameningeos casi una quinta parte se localiza en extremidades y sólo 14% en órbita. En el cuadro 5 se observa que el 90% de los pacientes presentan aumento de volumen al diagnóstico, y sólo una tercera parte referirá dolor.

Cuadro 4. Frecuencia de aparición por sitio anatómico. Se desglosa la frecuencia de aparición en sitios parameníngeos.

Sitio anatómico	N=43	(%)
Parameníngeos	14	32.5
Oído medio	3	21.4
Mastoides	1	7.1
Fosa Pterigopalatina	2	14.2

Nasofaríngeo	2	14.2
Senos paranasales	6	42.8
Órbita	6	13.9
Paratesticular	4	9.3
Cabeza y cuello	4	9.3
Retroperitoneal	4	9.3
Genitourinario	2	4.6
Extremidades	8	18
Paravertebral	1	2.3

Cuadro 5. Frecuencia de aparición de datos clínicos al diagnóstico.

Dato clínico	N=43	(%)
Dolor	15	34.8
Aumento de volumen	39	90.6
Proptosis	7	16.2
Alteración de par craneal	1	2.3

En el cuadro 6 se resumen los estadios quirúrgicos de la enfermedad, en la que se observa que el 16% alcanzó una resección completa, 5% presentó residual microscópico, una tercera parte presentó tumores irresecables al diagnóstico y el 35% se diagnosticó como enfermedad metastásica. Al estratificar por grupos de riesgo, sólo el 10% fue grupo 1, con casi la misma proporción de grupo 2. Casi la mitad de los pacientes cumplió criterios para grupo de riesgo 3 y el 35% se

estadístico como grupo 4. En cuanto al diagnóstico, una tercera parte presentó metástasis a distancia, siendo el sitio más frecuente el pulmón en un 61%, seguido por una cuarta parte en ganglios linfáticos y el resto en hueso.

Cuadro 6. Distribución de estadios.

Estadio	N=43	(%)
1	7	16.2
2	2	4.6
3	14	32.5
4	15	34.8

Cuadro 7. Frecuencia de clasificación por grupo de riesgo clínico.

Grupo de riesgo	N=43	(%)
1	4	9.3
2	5	11.6
3	19	44.3
4	15	34.8

Cuadro 8. Frecuencia de aparición de metástasis por sitio afectado.

Sitio de metástasis	N=13	(30% del global)
Hueso	2	15.3
Pulmón	8	61.5

Médula	0	0
Ganglios	3	23
SNC	1	7.6

Los pacientes de todos los grupos de riesgo recibieron un promedio de 9 cursos de primera línea con desviación estándar de 4.8 cursos, mientras que lo que progresaron o recayeron recibieron un promedio de 2 cursos de segunda línea con desviación estándar de 3.28 cursos. En el cuadro 9 se resume la cantidad de pacientes que recibió un quimioterápico en particular como parte del protocolo de tratamiento. Encontramos que el único fármaco que recibieron todos los pacientes fue vincristina, 10% de los pacientes no recibieron actinomicina como parte de su protocolo. El segundo fármaco más frecuentemente recibido fue la doxorubicina en un 95% de los pacientes. En cuanto a tratamiento alquilante clásico, los pacientes con alta frecuencia recibieron ciclofosfamida e ifosfamida, en un 86 y 72% respectivamente. Dos terceras partes de los pacientes recibieron etopósido en alguna parte de tratamiento y 20% recibió carboplatino. Menos del 5% recibió fármacos como irinotecan, bevasisumab, temozolamida o topotecan.

Cuadro 9. Porcentaje de pacientes que recibieron cada quimioterápico.

Quimioterápicos	N=43	(%)
Vincristina	43	100
Actinomicina D	39	90.6
Ciclofosfamida	37	86

Doxorubicina	41	95.3
Carboplatino	9	20.9
Etopósido	28	65.1
Ifosfamida	31	72
Irinotecán	2	4.6
Bevazisumab	2	4.6
Temozolamida	2	4.6
Topotecán	1	2.3

Las pacientes recibieron una mediana de dosis total acumulada de doxorubicina de 240 mgm² con mínimo de 0 y máxima de 420 mgm². De etopósido la mediana fue de 450 mgm² con mínima de 0 y un máximo de 1800 mgm². En cuanto a la ciclofosfamida la mediana fue de 13.2 gm² con un mínimo de 0 y máximo de 44 gm². De ifosfamida la dosis total acumulada fue de 33 gm² con mínimo de 0 y máximo de 108 gm².

El 83% de los pacientes recibió radioterapia (cuadro 10), en el 100% de los casos el campo involucró el sitio local, una tercera parte involucró ganglios linfáticos regionales y 3% también se radió sitio de metástasis

Cuadro 10. Frecuencias de sitios radiados en aquellos pacientes que recibieron radioterapia.

Radioterapia	N=36	(%)
Sitio primario	36	100
Ganglios	13	36
Metástasis	1	2.7

En cuanto a los eventos adversos registrados durante el protocolo de tratamiento de cada paciente el 55% tuvo por lo menos un evento de sepsis, algunos presentaron más de un evento durante su tratamiento, resultando en una razón de 1.58 eventos por paciente. El 44% por lo menos un evento de celulitis, con una razón de 1.1 eventos por paciente. El 10% de los pacientes tuvo un evento de choque. Por otro lado, el 67% presentó por lo menos un evento de neutropenia y fiebre, registrándose 106 eventos en este estudio lo que resultó en una razón de 3.65 eventos por paciente. En cuanto a la toxicidad hematológica, el evento más presentado en frecuencia fue la trombocitopenia, con un total de 248 eventos resultando en 6.7 eventos por paciente. La toxicidad hematológica que presentó la mayor parte de los pacientes fue neutropenia, contando por un 88% de los pacientes, y una relación de 5.52 eventos por paciente.

Cuadro 11. Frecuencias de aparición de toxicidad secundaria a quimioterapia por paciente.

Toxicidad	N=40	(%)	Número de eventos	Número de eventos por paciente
Sepsis	24	55.8	38	1.58
Celulitis	19	44.1	21	1.1
Choque	10	23.2	10	1
Neutropenia y fiebre	29	67.4	106	3.65
Colitis neutropénica	3	6.9	4	1.33
Anemia	34	79	95	2.8
Neutropenia	38	88	210	5.52
Trombocitopenia	37	86	248	6.7

Los resultados del tratamiento se describen en el cuadro 12. El 46% de los pacientes completaron el protocolo e iniciaron la vigilancia, de estos el 10% (4 pacientes) presentaron una recaída. Durante el tratamiento el 37% presentó progresión de la enfermedad, de los cuales el 62% fue en sitio local y 37% en sitios afectados a distancia del primario. De forma global, el 58% de los pacientes fallecieron en

cualquier fase del tratamiento, siendo la principal causa la enfermedad neoplásica en un 72% y 28% fallecieron por la toxicidad presentada al tratamiento

Cuadro 12. Frecuencias de progresión, recaída y muerte.

Evolución de la enfermedad	N=43	(%)
Progresión	16	37.2
Primario	10	62.5
A distancia	6	37.5
Recaída	4	9.3
Primario	1	25
Ganglios	2	50
Pulmón	1	25
Muerte	25	58
Por enfermedad	18	72
Por toxicidad	7	28
Inicio vigilancia	20	46

De los 43 paciente que comprenden el estudio, 16 se encuentran al momento vivos sin enfermedad neoplásica y continúan vigilancia (37%). 2 pacientes fallecieron después de haber iniciado la vigilancia por causas infecciosas. 24 pacientes (55%)

ha fallecido por la enfermedad neoplásica y un paciente se encuentra en tratamiento aún con datos de actividad tumoral.

Cuadro 13. Estado actual de los pacientes

Estado del paciente	N=43	(%)
Vivo sin enfermedad	16	37.2
Muerto sin enfermedad	2	4.6
Vivo con enfermedad	1	2.3
Muerto con enfermedad	24	55.8

De las figuras 1 a 6 se ilustra la supervivencia encontrada en este estudio.

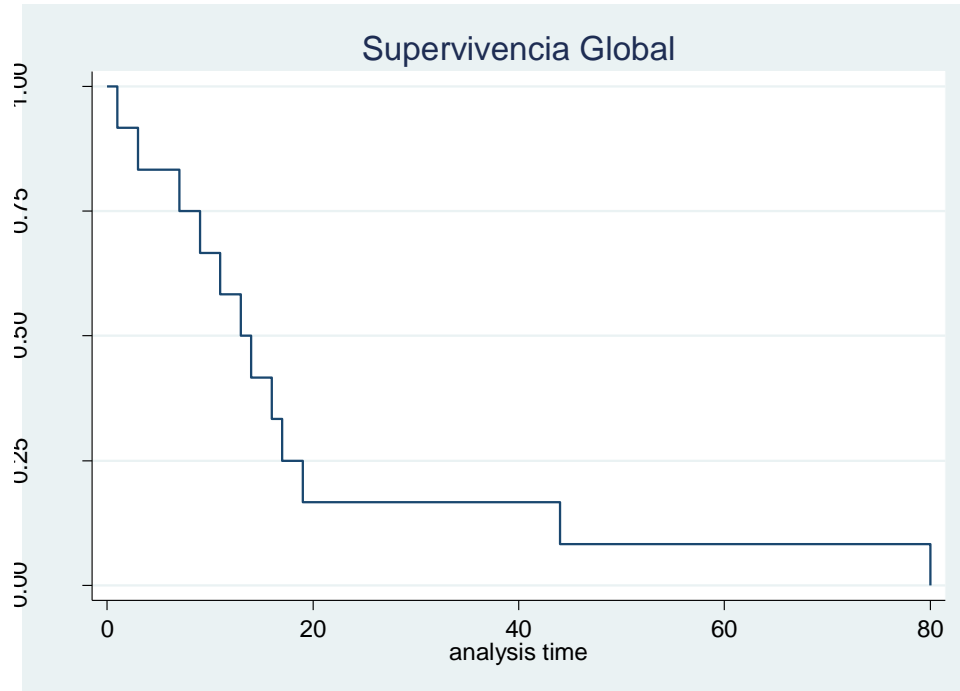


Figura 1. Supervivencia global

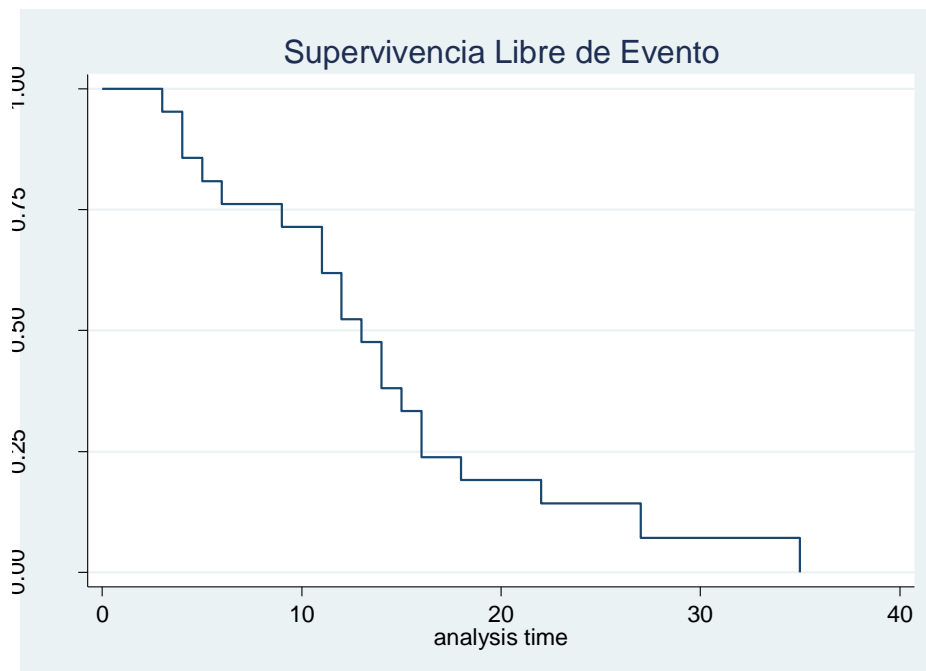


Figura 2. Supervivencia libre de evento

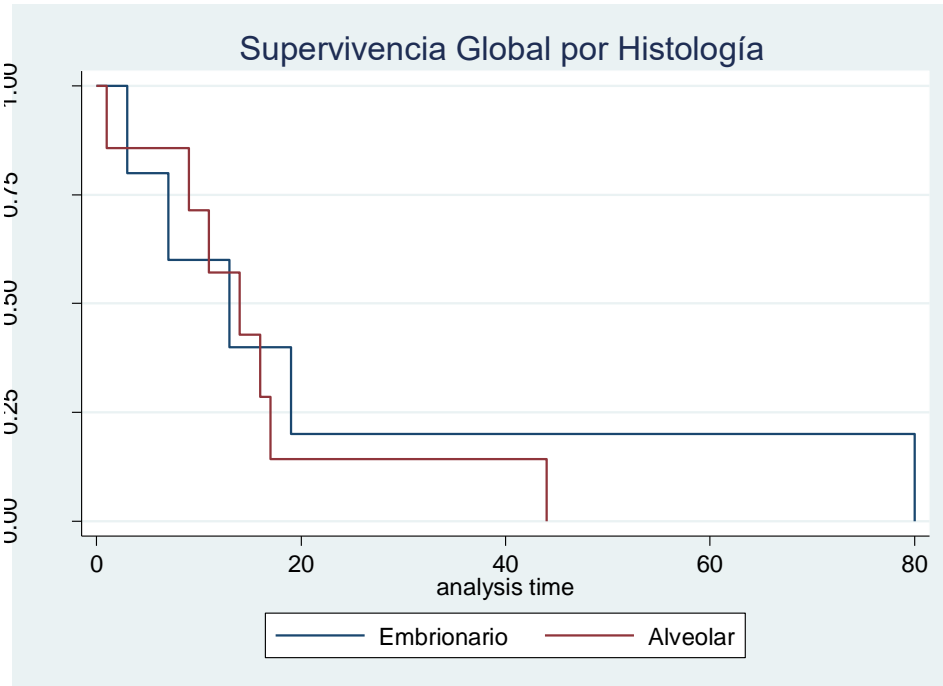


Figura 3. Supervivencia global dependiendo de la histología

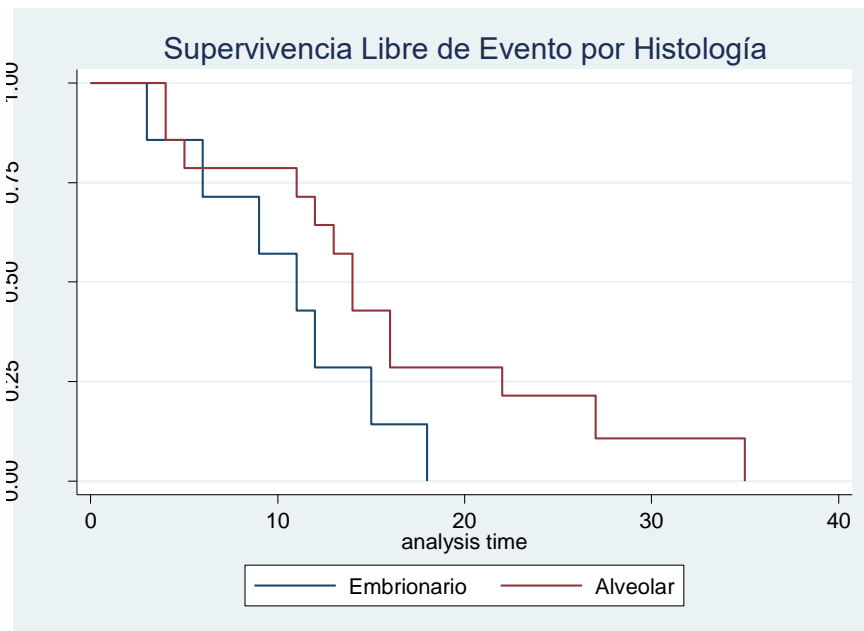


Figura 4. Supervivencia libre de evento dependiendo de la histología

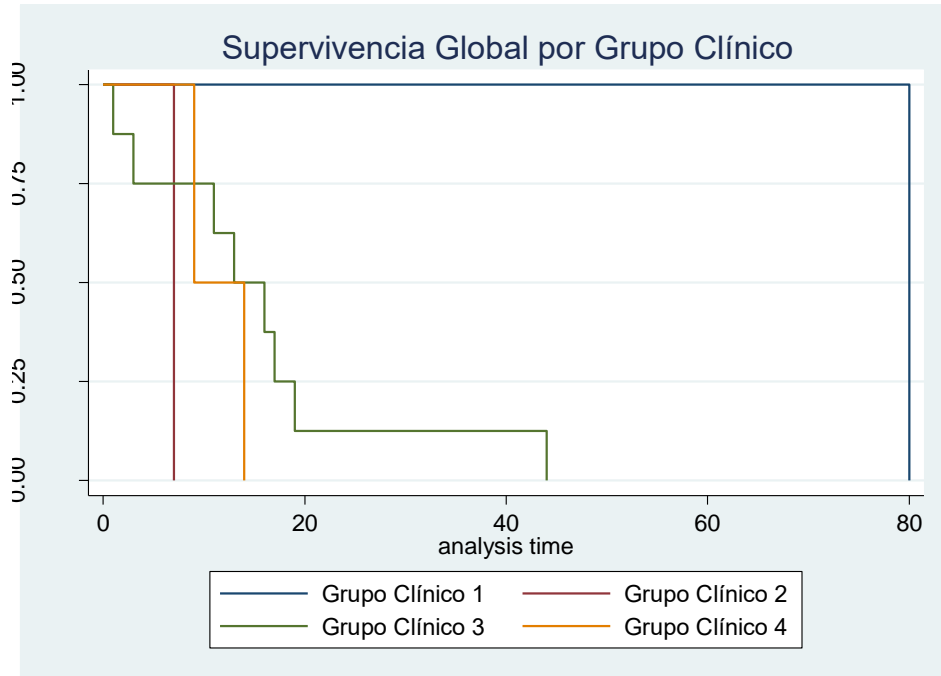


Figura 5. Supervivencia global dependiendo de la histología

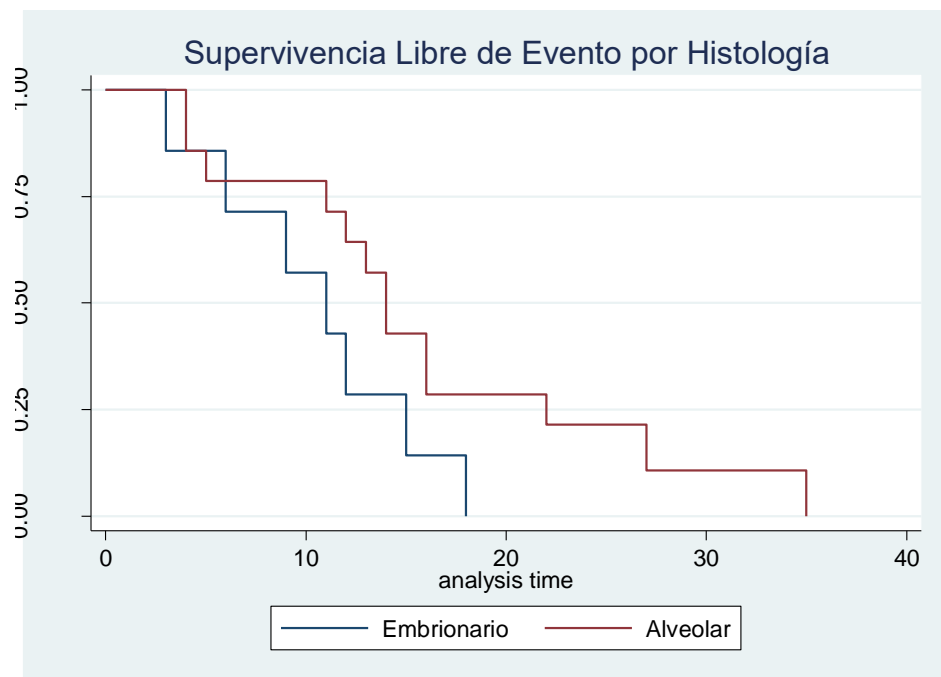


Figura 6. Supervivencia libre de evento dependiendo de la histología

11 DISCUSIÓN

Después de hacer una búsqueda extensa en el archivo del Instituto Nacional de Pediatría con un marco temporal de enero del 2007 a mayo del 2015 se encontraron 43 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para este estudio. De los 43 pacientes 21 corresponden a sexo masculino y 22 al femenino, lo cual resulta en una proporción hombre: mujer de 1:1.04, lo cual es ligeramente diferente a lo reportado de forma internacional, donde el sexo masculino es más frecuente con una relación de 5:4^[1].

Encontramos una media de edad al diagnóstico de 77.6 meses, lo cual es más alto a lo reportado en la literatura internacional, donde se acepta que el pico de máxima incidencia de los 12 a los 48 meses de vida ^[1].

En cuanto a la procedencia de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría encontramos que el 37% proviene de la Ciudad de México y el 34% proviene del Estado de México, si se juntan ambos sitios geográficos tomando en cuenta la denominada capital y área conurbana se trata del 71% de los pacientes. Dado que se trata de una institución de referencia a nivel nacional, este instituto recibe al 30% de sus pacientes del interior de la república. Debe tomarse en cuenta que administrar tratamiento oncológico multimodal a pacientes provenientes de varios de cientos de kilómetros de la capital es un proceso complicado. Involucra la necesidad de albergues para el paciente y su cuidador primario, donde las condiciones de higiene son más difíciles de controlar por situaciones como hacinamiento. Del mismo modo tiene repercusiones sociales como la economía familiar, el distanciamiento del núcleo familiar etc. En resumen, el 30% de los

pacientes tratados en el INP tienen como factor de riesgo para el apego al tratamiento ser del interior de la república.

En general se acepta que el 80% de los casos de rhabdomyosarcoma contará por la estirpe histológica embrionaria, y el 20 será de estirpe alveolar ^[1]. En nuestro estudio encontramos una situación muy diferente, pues reportamos una frecuencia de rhabdomyosarcomas alveolares del 53% y solo 42% embrionario. Lo anterior es de suma importancia, ya que es bien conocida la repercusión de la histología en el pronóstico para la respuesta al tratamiento, lo cual se discutirá más adelante.

Dentro del estudio histológico, encontramos que los marcadores que más frecuentemente fueron positivos fueron desmina y miogenina, y solo una tercera parte fue positivo para MyoD. LA desmina es una proteína del citoesqueleto que se encuentra en células musculares tanto estriadas como lisas. Por otro lado, la miogenina y MyoD son factores de transcripción que dirigen la diferenciación celular hacia músculo estriado, y solo se encuentran presentes en células mesenquimales inmaduras cuya programación genética llevará a la formación de músculo estriado, por lo tanto son específicas para apoyar el diagnóstico de rhabdomyosarcoma.

En cuanto a la presentación clínica, se ha reportado de forma constante por el IRS (The Intergroup Rhabdomyosarcoma study) en cada uno de sus estudios la frecuencia de presentación por sitio anatómico, ya que para ciertos sitios esto conlleva un valor pronóstico. En nuestro estudio encontramos diferencia en la frecuencia de sitio anatómico afectado, siendo el más frecuente el parameningeo con un 32.5% de los casos, en contraste con el promedio del IRS que es del 16% ^[7].

Lo anterior es de suma importancia, ya que en los casos de rabdomiosarcoma con primario parameningeo, el control local en muchas ocasiones es imposible por vías quirúrgicas y se requiere de radioterapia. El segundo sitio en frecuencia en nuestro estudio son las extremidades con 18% lo cual concuerda con el 20% reportado en frecuencia por IRS. En cuanto a los sitios anatómicos favorables como órbita y paratesticular encontramos frecuencias de 14 y 10% respectivamente lo cual corresponde a lo reportado por la literatura [7].

La característica clínica al diagnóstico fue el dolor en 90% de los casos lo cual concuerda con la literatura, sin embargo llama la atención que sólo una tercera parte de los pacientes reportó dolor como síntoma asociado. Lo anterior podría explicar un retraso en el diagnóstico dado que al no presentar dolor el paciente o sus familiares no buscan atención médica de urgencia ante un incremento de volumen. En este trabajo no se midió el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico, sin embargo nuestro grupo de trabajo considera que es una pregunta de investigación que debe abordarse en el futuro con miras a realizar las intervenciones pertinentes dependiendo del resultado.

Como sucede con otros tumores sólidos, el rabdomiosarcoma se estadifica dependiendo del grado de resección primaria del tumor. Siendo estadio I la resección completa, II la presencia de residual microscópico, III la presencia de residual macroscópico o la toma de biopsia y estadio IV la presencia de metástasis a distancia. En este estudio se encontró que el 30% de los casos son estadios quirúrgicos favorables (I y II) y que el 70% son estadios avanzados de la enfermedad (III y IV). Lo anterior es de vital importancia para la asignación de grupo de riesgo,

el cual contempla el estadio quirúrgico, localización e histología. En el Instituto Nacional de Pediatría los pacientes con rhabdomyosarcoma presentan una frecuencia de grupos de riesgo 1 y 2 del 20% y grupos de alto y muy alto riesgo (3 y 4) del 80%. Esto contrasta significativamente con lo reportado por el grupo IRS con frecuencia para grupos 3 y 4 de 63%. La frecuencia que encontramos para grupos de riesgo 3 fue de 44% lo que concuerda con el 48% reportado, sin embargo nosotros encontramos una frecuencia de 35% de grupos de muy alto riesgo, en contraste con el 16% que reporta IRS [7].

El 30% de los pacientes presentó metástasis a distancia del primario, lo cual es más alto de lo reportado por algunos grupos (entre 15 y 25%). Del mismo modo, nuestro grupo presenta mayor frecuencia de metástasis a pulmón (61.5%) con respecto a lo reportado (50%). Así mismo presenta mayor frecuencia de lesión secundaria en hueso 15% vs 10% [12].

En lo que concierne al tratamiento, el estándar se basa en la administración de por lo menos de los agentes vincristina y actinomicina, con la adición de ciclofosfamida y doxorubicina dependiendo el grupo clínico del paciente. Encontramos que el 100% de los pacientes recibió vincristina, mientras que el 90% de los pacientes estuvo expuesto a actinomicina D y el 86% recibió ciclofosfamida. El 95% de los pacientes recibió doxorubicina, lo cual concuerda con la alta incidencia de estadios avanzados de la enfermedad. Mientras que el 72 y 65% recibieron ifosfamida o etopósido respectivamente como parte ya fuera de intensificación por respuesta incompleta el tratamiento o progresión de la enfermedad. 5% recibió segunda línea de tratamiento con B-VOIT (bevacizumab, vincristina, irinotecan y temozolomida).

En 83% de los pacientes recibió radioterapia en el sitio primario, lo cual corresponde a los estadios avanzados diagnosticados por nuestro grupo.

Dentro de los efectos adversos presentados al tratamiento, el evento adverso infeccioso más frecuente fue neutropenia y fiebre en un 67% de los pacientes, de los cuales la mayoría presentó más de 3 eventos, seguido por el 55% presentando sepsis. En cuanto a la toxicidad hematológica, la más frecuentemente presentada fue neutropenia en 88% de los pacientes, sin embargo, la trombocitopenia tuvo un mayor número de eventos contando con 248 eventos en 37 pacientes (86%).

Por último, en cuanto a la respuesta al tratamiento, 37% presentó progresión antes de concluir el primer esquema de tratamiento y el 10% presentó recaída después de iniciada la vigilancia. De forma global, el 58% de los pacientes fallecieron, 72% por causa de la enfermedad neoplásica y 28% por toxicidad del tratamiento. El 37% de los pacientes continúa la vigilancia después del primer o segundo esquema de quimioterapia. El IRS ha reportado de forma global, lo que involucra tomar en cuenta su alta frecuencia de estadios tempranos y baja de estadios tardíos, una supervivencia libre de evento del 82% [16] Lo anterior contrasta de forma importante con nuestra supervivencia global del 37%.

12 CONCLUSIONES

Nuestro grupo de trabajo encontró diferencias importantes con respecto a lo reportado por la literatura internacional. Dentro de lo más importante fue nuestra supervivencia global del 37%, la cual puede deberse a:

- 1) El 30% de nuestros pacientes provienen del interior de la república.
- 2) El 53% de las histologías fueron alveolares.
- 3) El 30% de los pacientes se presentó en sitio parameníngeo.
- 4) El 70% de los estadios fueron III y IV.
- 5) El 80% de los pacientes se catalogó como grupo de riesgo 3 y 4.
- 6) El 35% de los pacientes fue grupo de riesgo 4.
- 7) Solo el 90% de los pacientes estuvo expuesto a actinomicina D.

13 BIBLIOGRAFÍA

1. Barr FG, Womer RB. Rhabdomyosarcoma. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D and Nathan D editors. Oncology of infancy and childhood. 1th ed. Philadelphia: Saunder Elsevier; 2009.
2. Malempati S, Hawkind DS. Rhabdomyosarcoma: Review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee Experience and

- Rationale for Current COG Studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):5–10.
3. Imbach P. Soft Tissue Sarcoma. In: Imbach P, Kuhne TH, Arceci R editors. *Pediatric oncology, A comprehensive guide*. 2th ed. New York: Springer; 2004.
 4. Hawkins DS, Gupta AA, Rudzinski E. What's New in the Biology and Treatment of Pediatric Rhabdomyosarcoma? *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(1):50–56.
 5. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75 (8):2186–95.
 6. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Crist W, Hammond D, Hays DM, Heyn R, Lawrence W, Newton W, Ortega J. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study–I. A final report. *Cancer* 1988;61:209–20
 7. Wexler LH, Skapek SX, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer;2015.
 8. Gurney JG, Young JL, Roffers SD, et al. *Soft Tissue Sarcomas, SEER Pediatric Monograph*, Bethesda, Md, National Cancer Institute, 1999, p 116.
 9. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study–II. *Cancer* 1993;71:1904–22.
 10. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J, Heyn R. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995;13:610–30.

11. Baker KS, Anderson JR, Link MP, Grier HE, Qualman SJ, Maurer HM, Breneman JC, Wiener ES, Crist WM. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV. *J Clin Oncol* 2000;18:2427-34.
12. Ruymann FB, Newton WA, Ragab AH, et al. Bone marrow metastases at diagnosis in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1984;53:368-373
13. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, Breneman J, Qualman SJ, Wiener E, Wharam M, Lobe T, Webber B, Maurer HM, Donaldson SS. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol.* 2001.15;19(12):3091-102.
14. Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, Andrassy RJ, Donaldson SS, Qualman SJ, Wharam MD, Wiener ES, Crist WM. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. *Sarcoma.* 2001;5(1):9-15.
15. Womer RB. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies come of age. *Cancer.* 1993 Mar 1;71(5):1719-21.
16. Heyn RM, Holland R, Newton WA Jr, Tefft M, Breslow N, Hartmann JR. The role of combined chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children. *Cancer.* 1974;34(6):2128-42.
17. Spunt SL, Smith LM, Ruymann FB, Qualman SJ, Donaldson SS, Rodeberg DA, Anderson JR, Crist WM, Link MP. Cyclophosphamide dose intensification during induction therapy for intermediate-risk pediatric rhabdomyosarcoma

is feasible but does not improve outcome: a report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *Clin Cancer Res.* 2004.15;10(18 Pt 1):6072–9.

18. Shaw PJ, Eden T. Ifosfamide in paediatric oncology: tried but not tested? *Lancet.* 1990;335(8696):1022–3.

19. Lager JJ, Lyden ER, Anderson JR, Pappo AS, Meyer WH, Breitfeld PP. Pooled analysis of phase II window studies in children with contemporary high-risk metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3415–22.