



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

SERVICIO DE ONCOLOGIA

***NEOADYUVANCIA EN SARCOMAS DE ALTO RIESGO EN
EXTREMIDADES***

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO EN DIPLOMACION OPORTUNA DE:
LA ESPECIALIDAD EN:
CIRUGIA ONCOLOGICA**

**P R E S E N T A:
DR. JUAN FELIPE TINAJERO MORALES.**

T U T O R E S D E T E S I S:

**DR. ROGELIO MARTINEZ MACIAS.
JEFE DE SERVICIO DE TUMORES MIXTOS
DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ
MEDICO ADJUNTO AL SERVICIO DE TUMORES MIXTOS**

MEXICO, D.F. 2008





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

P R E S E N T A

DR. JUAN FELIPE TINAJERO MORALES
MEDICO RESIDENTE DE CIRUGIA ONCOLOGICA

TUTORES DE TESIS

DR ROGELIO MARTINEZ MACIAS
JEFE DE SERVICIO DE TUMORES MIXTOS
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
DRA ROSALVA BARRA MATINEZ.
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE TUMORES MIXTOS
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DR. ROGELIO MARTINEZ MACIAS
TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA ONCOLOGICA.

DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ
JEFE DE EN ENSEÑANZA.

DR. ARTURO HERNANDEZ CUELLAR
SUBJEFE DE EN ENSEÑANZA.

DEDICATORIA.

“AL ARQUITECTO UNIVERSAL POR TODAS LAS SATISFACCIONES QUE ME HA
DADO EN ESTE PLANO”

“A GHYS Y JESUS POR LA PACIENCIA QUE HAN TENIDO Y EL APOYO QUE ME HAN
BRINDADO A, PESAR DE NO PODER ESTAR JUANTO A ELLOS”

“A MIS PADRES Y HERMANOS QUE SIEMPRE ME HAN ALENTADO A SEGUIR
ADELANTE”

“A MIS MAESTROS POR LA PACIENCIA QUE HAN TENIDO PARA ENSEÑARME ESTA
DIFICIL ARTE DE LA ONCOLOGIA”

“A MIS AMIGOS QUE ME HAN DADO SU FRATENIDAD INCONDICIONALMENTE”

“A LOS PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO QUE NOS PERMITEN LA
OPORTUNIDAD DE APRENDER Y PRACTICAR LA MEDICINA“

INDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	INTRODUCCION.....	2
III.	MARCO TEORICO.....	8
IV.	OBJETIVOS.....	23
V.	JUSTIFICACION.....	24
VI.	HIPOTESIS.....	25
VII.	MATERIAL Y METODOS.....	26
VIII.	RESULTADOS PRELIMINARES.....	27
IX.	DISCUSION.....	35
X.	CONCLUSIONES.....	37
XI.	BIBLIOGRAFIA.....	39
XII.	ANEXOS.....	45

I. RESUMEN.

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de neoplasias, originadas del tejido mesodérmico, los cuales se presenta en México con una frecuencia de 1.4x100,000 habitantes. Frecuentemente en nuestro país se presentan como neoplasias loco regionalmente avanzadas. Su clasificación se lleva a cabo de acuerdo al TNM, siendo un factor muy importante el grado de diferenciación del tumor. Su tratamiento actual es multidisciplinario. La cirugía es el clásico para este tipo de tumores aunque el índice de recurrencias de cuando se utilizaba como única modalidad de tratamiento podía alcanzar hasta el 40% de los pacientes. Con el uso de la Radioterapia el control local se ha incrementado casi al 90% y en muchas ocasiones independientemente de los márgenes aplicados, desde los 70's se han venido probando diferentes esquemas de adyuvancia y neoadyuvancia con resultados muy variables. El presente estudio pretende evaluar la respuesta de estos tumores a la quimioterapia neoadyuvante, en cuanto a la mejora en la reseccabilidad así como en el periodo libre de enfermedad

El estudio está siendo llevado a cabo en el Servicio de Tumores Mixtos del Hospital General de México desde enero del 2005 a la fecha. Se han encontrado hasta el momento respuestas tumorales de más del 65% en aproximadamente un tercio de los pacientes. A pesar de que el tamaño tumoral es muy voluminoso solo en 2 casos se ha tenido que recurrir a tratamientos radicales para el control del mismo. Aun el estudio se encuentra corriendo por lo que la sobrevida libre de enfermedad aun no ha podido ser evaluada.

Aun nos hace falta la captación de un mayor número de pacientes a esta modalidad de tratamiento para tener resultados que nos ayuden a discernir la verdadera utilidad de este manejo.

II. INTRODUCCION.

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes originadas en su mayoría del mesodermo embrionario. Los variados tipos de sarcomas incluyen sarcomas óseos (Osteosarcomas, condrosarcomas), el Sarcoma de Ewing, Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Periféricos y los Sarcomas de Tejidos Blandos (STB) siendo estos últimos los más frecuentes.

Se calcula que en la incidencia en Estados Unidos es de 10,000 casos nuevos por año, aunque la verdadera incidencia es desconocida. Menos del 50% de estos casos fallecen por la enfermedad. Se considera que una mortalidad anual de 3,660, casos siendo el 1.15% de muertes por cáncer.(1,2)

En México el último reporte de el Registro Histopatológico de Neoplasias mencionan una incidencia de 1421 casos (1.4/100,000hab) y 441 defunciones (0.8% del total de muertes por causa maligna).(3)

En nuestro país la gran mayoría de paciente acude en etapas locorregionalmente avanzadas, en un estudio de nuestro Hospital se encontró un 76% en etapas IIB a IIIB al momento de diagnostico.(4)

No se ha observado que este tipo de neoplasias surjan de la desdiferenciación de un tumor benigno y no obstante la gran variedad de histologías que estos presentan los sarcomas presenta muchos hallazgos clínicos y patológicos en común. Por mencionar algunos ejemplos: el comportamiento clínico es muy semejante, lo que nos va a definir la estadificación y esta va a estar determinada por el tamaño, el grado y la profundidad del tumor. El patrón dominante de diseminación de estos tumores es el hematógeno, aunque hasta un 5% puede diseminarse por vía linfática, siendo las principales histologías que diseminan a través de estos el Sarcoma Sinovial, Sarcoma Epiteloides, Rabdomiosarcoma, Sarcoma de Células Claras y el Angiosarcoma. (5)

No se ha encontrado una causa etiológica definida, se han encontrado mutaciones genéticas relacionadas con algunos de los histotipos por ejemplo: NF-1(Tumores de Vaina Nerviosa

Periférica), Rb-1 y TP53 (Sarcoma Osteogénico y STB), APC (Tumor Desmoide y Fibrosarcoma), WRN (STB), PTC (Fibrosarcoma y Tumor Desmoide).(2)

El desarrollo de sarcomas se ha relacionado a la exposición a la radiación desde 1922, las primeras enfermedades relacionadas a esta exposición fueron el Ca de Mama, los Linfomas y el cáncer de cabeza y cuello; la explicación a este factor se postula que es debido a que el daño incompleto del tejido normal origina mutaciones y desordenes en la reparación de el DNA, lo cual eventualmente pueda generar un tumor. En una revisión de 160 pacientes de los cuales el 99% recibió Radioterapia externa y 14% además tuvo exposición a Radioterapia local, se encontró que la histologías principales de presentación fueron los osteosarcomas seguidos de los STB, siendo el Histiocitoma fibroso maligno la variedad mas frecuente seguido de angiosarcoma y leiomiosarcoma. En un estudio de seguimiento se observo que no había diferencias en la sobrevida con respecto a estos tumores radioinducidos vs los de novo.(7) Generalmente se ha visto que presentación de STB se incrementa a partir de los 10 años después de la exposición

Otro factor de riesgo descrito es la asociación de los linfangiosarcomas en los pacientes que cursan con linfedema crónico (Síndrome de Stewar Treves).(2)

Como se ha mencionado previamente los STB son un grupo muy amplio de neoplasias, a continuación se enumeran las histologías descritas dentro de la clasificación AJCC:

Sarcoma Sinovial	Mesenquimoma maligno
Tumor Neuroectodermico primitivo	Rabdomiosarcoma
Sarcoma Epiteloide	Hemangiopericitoma maligno
Condrosarcoma extra esquelético	Schwanoma maligno
Osteosarcoma estraesqueletico	Sarcoma indiferenciado
Liposarcoma	Fibrosarcoma
Leiomiosarcoma	Fibrohistiocitoma maligno
Sarcoma Alveolar	Tumor de células redondas desmoplasicas
Sarcoma de Células Claras	Tumor del Estroma gastrointestinal

Es importante recalcar que el diagnostico histopatológico preciso es en ocasiones difícil y mas cuando la cantidad de tejido obtenido es escaso. Además cabe hacer mención que varias de las

histologías ya expuestas tienen subtipos con comportamientos biológicos muy diferentes al igual que su pronóstico.(9)

Los STB se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo, el 41% se localiza en extremidades, siendo las inferiores las más afectadas en un 29% y el 36% son de localización intraabdominal dividido en un 21% visceral y un 15% retroperitoneal.(2)

Los sarcomas más comúnmente se presentan como masas indolentes, el tamaño de los mismos dependerá de la localización, siendo generalmente en la región distal de las extremidades donde son descubiertos más tempranamente, mientras que en la parte proximal de las mismas y el retroperitoneo son detectadas hasta que alcanzan grandes dimensiones. El crecimiento de los sarcomas es centrífugo, extendiéndose y comprimiendo las estructuras adyacentes, aunque raramente debutan con síntomas de compresión nerviosa o vascular. Dentro de los diagnósticos diferenciales de los STB existen las lesiones benignas por ejemplo lipomas, leiomiomas, linfangiomas y las malignas tales como el carcinoma metastásico, melanoma o linfoma, por lo que es indispensable la biopsia para realizar un diagnóstico preciso.(10)

Se han descrito varios tipos de biopsia para la corroboración diagnóstica, la BAAF es un estudio aceptado particularmente cuando es valorado en conjunto con la clínica e imagenología, sin embargo el diagnóstico primario con esta técnica solo debe realizarse en centros hospitalarios donde existan citopatólogos con gran experiencia en la toma e interpretación de los resultados, la BAAF es de mucha utilidad en el diagnóstico de enfermedad metastásica. Se reporta certeza diagnóstica del 60 al 96% (11)

La biopsia con aguja de corte es segura, precisa y económica, en este tipo de biopsia la posibilidad de hacer varias pruebas diagnósticas sobre el tejido nos brinda una certeza diagnóstica de hasta 93% con un índice de complicaciones <1%. El mejor método para obtener material suficiente y adecuado es la biopsia incisional, aunque actualmente esta siendo reservada para cuando con los otros procedimientos no es posible realizar un diagnóstico, este tipo de biopsias es muy importante orientarlas longitudinalmente con la extremidad y se debe realizar una buena hemostasia para

prevenir la diseminación. Por este método se puede corroborar la malignidad hasta en el 100% de los casos. La biopsia excisional esta indicada en pacientes con lesiones superficiales menores de 5 cm aunque hay bibliografía que refiere debe ser menor a 3cm. Durante el proceso de estudio histopatológico las principales pruebas de inmuohistoquímica realizadas para determinar la estirpe tumoral son la Vimentina, keratina, desmina, antígenos leucocitarios comunes y la S 100, además en los centros que cuentan con mayores recursos se puede realizar citometria de flujo, microscopia electrónica, estudios citogeneticos y análisis moleculares. (2)

Los estudios de imagen a realizar dependerán de la localización de la tumoración y la extensión de la misma. La evaluación de la lesión primaria en extremidades se puede hacer con TAC o RMN, encontrándose en un estudio del RDOG que no hay diferencia entre ambas modalidades (12), cuando hay sospecha de enfermedad metastásica pulmonar la TAC es el método preferido para diagnóstico. El PET es un estudio utilizado aun en fase investigacional, el cual no es universalmente aceptado, se le ha dado uso principalmente para la identificación de enfermedad metastásica incipiente y para evaluar la respuesta a tratamiento neoadyuvante en extremidades o adyuvante principalmente en GIST.(13)

La clasificación mas reciente de la AJCC 2002 toma como principales criterios el tamaño tumoral, la profundidad del mismo así como la presencia de metástasis regionales y a distancia, así como el grado tumoral, el cual se expone de acuerdo a las tres diferentes escalas (Broders, NCI, Memorial) (14):

I - Tumor primario (T).

Tx - El tumor primario no puede ser evaluado
T0 - Sin evidencia de tumor primario.
T1 - Tumor de 5 cm. o menor en su mayor dimensión.
T1a - Tumor superficial

T1b - Tumor profundo.
T2 - Tumor de más de 5 cm en su mayor dimensión
T2a - Tumor superficial
T2b - Tumor profundo

II - Ganglios linfáticos (N).

Nx - Los ganglios linfáticos regionales no son evaluables
N0 - Los ganglios linfáticos regionales no presentan MTS.
N1 - Los ganglios linfáticos regionales presentan MTS.

III – Metástasis (MTS).

Mx - Las MTS no pueden ser evaluadas
M0 - No presentan MTS a distancia.
M1 - Presentan MTS a distancia.

IV - Grados de diferenciación celular (G).

Gx - El grado de diferenciación no puede ser establecido
G1 - Bien diferenciado.
G2 – Moderadamente diferenciado.
G3 - Pobremente diferenciado o indiferenciado.

ESTADIFICACION.

ETAPA	T	N	M	GRADO		
I	T1a, 1b,2a,2b	0	0	G1-2	G1	Bajo

II	T1a, 1b, 2a	0	0	G3-4	G2-3	Alto
III	T2b	0	0	G3-4	G2-3	Alto
IV	Cualq T	1	0	Cual G	Cual G	Bajo o Alto
	Cualq T	0	1	Cual G	Cual G	Bajo o Alto

Posterior a realizar una clasificación adecuada, tomando en cuenta como ya se ha expuesto el grado histológico, así como el tamaño y la profundidad del tumor, el tratamiento primario es de crítica importancia. Actualmente el tratamiento de estos tumores es multimodal, por lo que es de vital importancia individualizar cada caso con todo el equipo Oncológico, para decidir el manejo más apropiado y la secuencia del mismo.

La sobrevida a 5 años en pacientes con STB en todas las etapas es de 50 a 60%, hasta un 80 % de los pacientes presentan enfermedad metastásica 2 a 3 años posterior al diagnóstico.(15)

A pesar de que con los tratamientos actuales se ha logrado mejorar el control local de la enfermedad, sigue siendo un reto para el clínico el control a distancia, ya que como se expone en el párrafo anterior la mayoría de los pacientes fallecen por dicha causa por lo que es necesario el probar nuevas líneas de tratamiento con el fin de lograr un tiempo mayor de sobrevida.

III MARCO TEORICO.

III.1 MANEJO QUIRURGICO.

Los objetivos quirúrgicos en el tratamiento de STB son los siguientes:

- 1) Obtener una resección con margen adecuado
- 2) Curación: Principal
- 3) Mantener la funcionalidad
- 4) Mantener la integridad estética y corporal

La magnitud del procedimiento quirúrgico a realizar depende de muchos factores tales como el diagnóstico, la extensión local o a distancia de la enfermedad, localización, las consecuencias funcionales de la resección y los síntomas del paciente. Los STB es limitada su extensión por las estructuras anatómicas, solo están limitados por una pseudocapsula o zona reactiva, esta zona alrededor de los mismos contiene extensión microscópica o satélite del tumor. Entendiendo esta forma de crecimiento Enneking y Cols definieron 4 técnicas de resección de estos tumores y se enumeran a continuación.

- La resección intralesional es realizada dentro de la zona reactiva del tumor, por lo que el riesgo de recidiva con esta resección es muy alta y la probabilidad de dejar tumor tanto macroscópico y microscópico es elevada.
- La resección marginal es realizado en el plano de la capsula o zona reactiva, este procedimiento aunque es indicado para los procedimientos benignos, es un procedimiento inaceptable cuando se trata de lesiones malignas ya que presenta un alto índice de recurrencias debido al residual microscópico dejado, por lo tanto después de la resección de este tipo de lesiones se debe otorgar una terapia adyuvante.

- La resección amplia se refiere a la que se realiza dando un margen de tejido normal alrededor de la zona reactiva, alguna literatura refiere un margen de 2 cm , el cual es el procedimiento preferido para la escisión de STB, ya que el índice de recaída local bajo.
- La resección radical es la resección compartamental o amputación de la extremidad en la cual todos los elementos anatómicos que rodean al tumor son removidos, debido a que no ofrece una ventaja mayor a la obtenida con una escisión local amplia, actualmente se reserva solo para un seleccionado grupo de pacientes.



Se refiere en la bibliografía que la resección intralesional tiene una recurrencia a 5 años de 41% mientras las lesiones marginales o amplias tienen recurrencias del 10.5% con una $p = 0.0003\%$ por lo que indiscutiblemente la escisión con márgenes quirúrgicos adecuados es el procedimiento de elección (17).

En un artículo publicado en el 2002, se comenta que los márgenes negativos microscópicos tienen un impacto sobre la sobrevida libre de recurrencia local y a distancia en pacientes con STB.(18)

III.2 RADIOTERAPIA

Antes de la introducción de la Radioterapia (RT) en el tratamiento de STB de extremidades la amputación era el procedimiento de elección, el cual provocaba gran morbilidad tanto física como psicológica en el paciente, aunque con un buen control local, pero aproximadamente el 40% de los pacientes fallecían por enfermedad metastásica.(20), entre los 70 y 80' se realizaron estudios donde se demostró que era posible el preservar la extremidad con el uso de la radioterapia, desde entonces se ha estado probando las diferentes modalidades de la misma para ver cual es la que ofrece mejor control así como menor morbilidad.

El primer estudio que demuestra que la Radioterapia podía ser usada con buenos resultados de realizado por el National Cancer Institute, en el que en una serie de 43 pacientes con sarcomas de alto grado en extremidades compararon la amputación vs cirugía conservadora (ELA) mas radioterapia(50Gy) y a ambos grupos se les dio además neoadyuvancia con quimioterapia no encontrando diferencias significativas en la recurrencia local, aunque también comenta que la radioterapia no sustituye a un buen procedimiento quirúrgico. (21).

En un estudio subsecuente se trataron pacientes con cirugía conservadora y quimioterapia y a un brazo se le otorgo RT externa posoperatoria y al otro no, encontrándose recurrencia local de un 22% en los pacientes que no la recibieron. Además al comparar las histologías

observaron que el beneficio de la RT se obtuvo en sarcomas tanto de alto como de bajo grado (22). Se han obtenido resultados similares en las series realizadas subsiguientemente. Se ha visto claramente que la RT mejora el control local en pacientes tratados con cirugía conservadora, actualmente se ha tratado de discernir que pacientes debido al bajo riesgo de recurrencia no debieran ser tratados con RT posquirúrgica, definiéndose por la NCCN que la RT se debe dar en pacientes con sarcomas de alto grado, en los sarcomas de bajo grado mayores de 5 cm y cuando hay márgenes cercanos o comprometidos.(23,24)

Se ha tratado de identificar cual es el mejor tiempo para otorgar el tratamiento con radioterapia con respecto al manejo quirúrgico. La RT preoperatoria se propone que requeriría una menor cantidad de dosis (50 vs 66-70Gy) ya que esta iría enfocada únicamente al volumen tumoral y no a todo el lecho quirúrgico como esta indicada en la RT postoperatoria lo cual minimizaría potencialmente la toxicidad, además de que pudiera haber una respuesta tumoral al tratamiento con RT lo que podría facilitar la resección con márgenes negativos y esta podría ser mas conservadora y funcional. Quienes argumentan a favor de la RT posoperatoria refieren que hay mayor índice de complicaciones en la herida quirúrgica en un sitio previamente radiado, además que las complicaciones causadas por la RT podrían retrasar el tratamiento quirúrgico definitivo, además que los hallazgos patológicos podrían ser alterados por el efecto de la radiación.

La comparación del tratamiento preoperatorio vs postoperatorio fue examinado por un gran estudio aleatorizado, realizado por la NCI Canadá Clinical Trial Group. En dicho estudio se evaluó el control de la enfermedad y la toxicidad con tratamiento con radioterapia externa en el preoperatorio (50Gy) vs el postoperatorio (66Gy). Encontrándose que la recurrencia local y locorregional así como la sobrevida libre de enfermedad fue similar en ambos grupos. De las cosas de interés que se encontraron fue una toxicidad mayor en los pacientes

a los que se dio RT posoperatorio (65/94) la cual alcanzo un Grado 2 o mayor a diferencia de los pacientes en que se administro en el preoperatorio siendo esta (32/88). (25). También en dicho estudio se encontró un mayor índice de complicaciones de la herida quirúrgica en los pacientes tratados con RT preoperatoria (35 vs 17%) la cual fue estadísticamente significativa. En el seguimiento de estos pacientes a dos años se encontró que hubo mayor fibrosis en los pacientes que recibieron RT postoperatoria (48.2%) en comparación con la terapia preoperatoria (31.5%), además se reporto mayor edema de la extremidad y trastornos articulares en la RT postoperatoria aunque esta diferencia no fue significativa. (26,27)

En resumen hay que individualizar cada caso y decidir que opción de tratamiento de las características del paciente.

RT PREOPERATORIA

- Menor dosis (50Gy)
- Menor campo de tratamiento
- Fibrosis reducida
- Edema reducido
- Aumento en la complicación de la herida (35%)

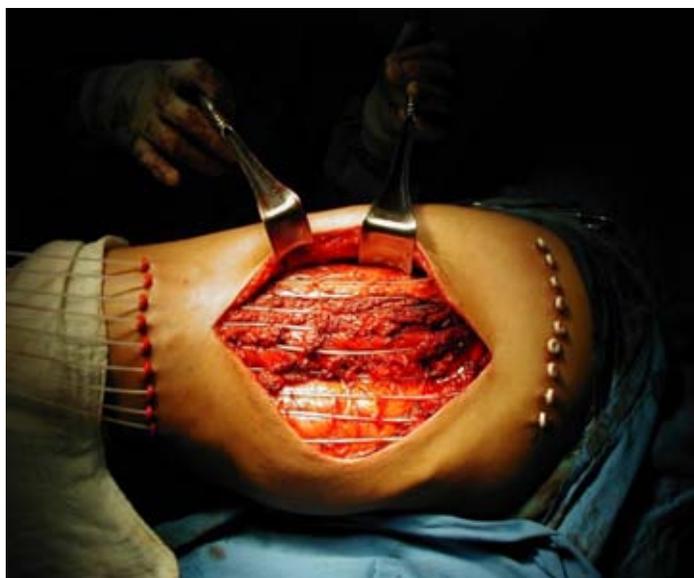
RT POSTOPERATORIA

- Mayor dosis (60-66Gy)
- Mayor campo de tratamiento
- Aumento en la fibrosis
- Incremento del edema
- Menor riesgo de complicaciones de heridas (17%)



En conjunto con la RT externa se a adicionado el tratamiento con Braquiterapia (BT) con la finalidad de disminuir la cantidad de tejido normal tratado, así como permitir un escalamiento de dosis local en zonas de alto riesgo. En un estudio prospectivo aleatorizado, conducido por el Memorial Sloan Kettering Cancer center, se trataron 164 pacientes con braquiterapia durante la cirugía o no dar otro tratamiento después de la resección. En el lecho tumoral recibió implantes de Iridio 192(42-45Gy) 4 a 6 días. Se tuvo una media de seguimiento de 76 meses, donde se observo que el control local fue mejor en los pacientes tratados (82vs 69%), aunque este beneficio se vio limitado en pacientes con sarcomas de alto grado. El control local fue similar a lo reportado por RT externa (91%). Otra hallazgo encontrado en los pacientes tratado con braquiterapia fue un mayor índice de complicaciones de la herida en los pacientes que se iniciaba el tratamiento antes del 6to día postquirúrgico por lo que al darse cuenta de la complicación este se dio posterior al mismo obteniéndose resultados similares que con el otro grupo. Finalmente el índice de complicaciones de herida fue 11/23 pacientes en el grupo de braquiterapia versus 5/21 pacientes del grupo control. (28).

Aunque la braquiterapia es un método efectivo de tratamiento es un gran reto para el Radio-oncólogo y Cirujano, debiendo ser realizado el procedimiento por un equipo multidisciplinario que tenga experiencia, conocimientos y en conjunto con el físico medico. La cantidad de dosis otorgada con este tratamiento depende de la indicación de la misma y las otras terapias otorgadas, siendo la dosis habitual de 45 a 50 Gy en 4 a 6 días, mientras que cuando se asocia a la radioterapia externa la dosis va de 15 a 25 Gy teniéndose el cuidado de no iniciar antes del 5to día posquirúrgico para no intervenir en la cicatrización.



III.3 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

Debido a que el manejo estándar de los pacientes con STB ha sido con Cirugía y radioterapia, a la rareza de este tipo de tumores (1%) y su diversidad, el uso de agentes quimioterapéuticos se ha visto limitado, dando como resultados que hasta el momento no se cuenta con estudios aleatorizados con suficiente peso estadístico para realizar recomendaciones definitivas del uso de quimioterapia en estos pacientes.

Existen dos agentes ampliamente utilizados en el tratamiento de sarcomas que han logrado respuestas reproducibles en el 20% de pacientes con sarcomas en etapa sistémica y estos son la doxorrubicina e ifosfamida. La doxorrubicina es el agente mas activo en STB con rangos de respuesta que van del 15 al 35%, la cual generalmente depende de la intensidad de la dosis, la cual se ve limitada por los efectos tóxicos de la misma tales como la mielosupresión, cardiotoxicidad y mucositis. (29-33) La ifosfamida también presenta respuestas como monodroga en pacientes resistentes a adriamicina.(34) Con el advenimiento de un agente uroprotector (Mesna) se ha podido alcanzar grandes dosis

sistémicas sin la complicación comúnmente presentada de cistitis hemorrágica.(35) La Dacarbazina(DTIC) es otro agente frecuentemente usado como monodroga o en combinación de los agentes anteriores en STB. (35)

Para mejorar los rangos de respuesta a monodrogas se han realizado múltiples estudios con combinaciones de varios agentes conducidos por grandes grupos corporativos. El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) condujo una serie de estudios aleatorizados comparando doxorubicina contra combinaciones de fármacos. Se observó un mayor índice de respuesta con las combinaciones de doxorubicina más ifosfamida y de doxorubicina DTIC. Los rangos de respuesta fueron de 20% para la doxorubicina sola vs un 34 con la combinación de adriamicina e ifosfamida con una *p* significativa (0.04), siendo la sobrevida de 8.8 y 11.5 meses respectivamente. Concluyéndose que no hay mejoría en la sobrevida y si un mayor índice de toxicidad(36-37). La EORTC realizó un estudio fase III comparando esquemas de bajas dosis de doxorubicina e ifosfamida (50mg/m²- 5gr/m²) contra dosis más altas de doxorubicina (75mg/m²-5gr/m²) siendo utilizado en este último factores estimulantes de colonias (GM-CSF) 200microg/m², sin encontrar una diferencia en cuanto a la sobrevida (38). En 1989 Elias y cols. realizaron un estudio fase II donde evaluaron el uso de Doxorubicina, ifosfamida y DTIC. Encontrando que el esquema mejoró la respuesta hasta en un 47% con un notable 10% de respuestas completas, aun es debatible si el usar este esquema mejora la sobrevida lo que si se establece el mayor índice de toxicidad.(35)

Actualmente se han probado nuevas drogas tales como el docetaxel el cual ha demostrado buenas respuestas en angiosarcomas (39), así como el Gemcitabine el cual según estudios fase II tiene poca efectividad como monodroga demostrando un índice de respuesta de solo el 7%(40). Maki y cols. Han realizado estudios fase II con la combinación de Gemcitabine y docetaxel mejorando el índice de respuesta hasta un 16%, y los tumores que han

presentado este beneficio generalmente solo los leiomiomas (41-42) Un estudio retrospectivo de Bay y cols. examina el mismo régimen sin encontrar una diferencia significativa en la respuesta de este esquema y los leiomiomas o el resto de tumores sólidos.(43) Se siguen probando nuevos fármacos como la doxorubicina liposomal aunque por el escaso número de pacientes tratados estos son de poco peso estadístico.

III.3.1 TERAPIA ADYUVANTE

El Rol de la terapia adyuvante es controversial. Aun después de un adecuado control local el 50% presentan una recaída sea local o a distancia y 45% de los pacientes mueren de la enfermedad a 5 años(27) La terapia adyuvante se ha visto su beneficio en otros tumores como el Ca de mama y en sarcomas en niños (Ewing) (44,45,46) El objetivo de este tratamiento se ha enfocado a tratar en teoría a la enfermedad micrometastásica después de establecer el control local y desde 1980 se han generado estudios para evaluar las recurrencias y la supervivencia. La Swedish Sarcoma Group realizó un estudio que comprendió el período de 1981-1986, en el cual evaluaron 240 pacientes con sarcoma de alto grado aleatorizados en 4 brazos de estudio de acuerdo a los márgenes quirúrgicos logrados. Los pacientes con márgenes negativos se trataron con doxorubicina vs control y los que tenían márgenes positivos se trataron con RT y doxorubicina vs RT y vigilancia. La media de seguimiento fue de 40 meses. Los resultados fueron desalentadores ya que no se modificó la supervivencia ni el período libre de enfermedad o el control local. (47). En 1997 la revista Lancet publicó un meta análisis sobre los resultados de la adyuvancia en sarcomas, evaluó 14 estudios donde analizaron los datos individuales de 1568 pacientes comparando la terapia con doxorubicina vs no adyuvancia. El resultado de el estudio mostró que la terapia con doxorubicina incrementa el tiempo en que se presentan las recurrencias tanto locales como a distancia. Además refieren un incremento en la supervivencia de un 4% con una $p = 0.12$ y

en particular los sarcomas de extremidades (886 pac.) tiene un 7% de beneficio en la sobrevida(48) En un meta análisis reciente presentado en el 2007 por la Connective Tissue Oncology Society donde se evaluaron 4 estudios con un total de 385 pacientes, el OR con QT adyuvante fue de 0-73 (95% IC. 0.56-0.95)correspondiendo a un 4% de reducción del riesgo absoluto y un OR para la recaída a distancia de 0.65 (95% IC, 0.53-0.80) representando un 9% de reducción del riesgo absoluto. En el ASCO 2007(49) la EORTC muestra un estudio donde no se demuestra un beneficio estadísticamente significativo con la terapia adyuvante, este meta análisis presentado es de los mas grandes a la fecha. En un pequeño estudio publicado por el Italian Sarcoma Group examino la QT adyuvante en extremidades con esquema AIM, demostrando un aumento e la sobrevida en los pacientes con sarcomas de alto grado en extremidades.(49) sin embargo después de un seguimiento de los pacientes a 89.6 meses no había diferencia en la sobrevida libre de enfermedad ni ka sobrevida total que fuera significativo. Sin embargo comparándolos sus datos con los previamente publicados se encontraron diferencias en el tiempo d progresión (31.2 meses), la media de sobrevida que fue de 48.6 meses y la sobrevida a 4 años (69.8% vs 52.2%) que sugieren una mejoría en los pacientes con adyuvancia(50). A pesar del pobre beneficio de la sobrevida en estos pacientes los efectos secundarios y toxicidad de estos agentes incluyen alopecia, mielosupresión con posibilidades altas de infección, nauseas, diarrea, mucositis y compromiso neurológico. La principal toxicidad a largo plazo es la cardiomiopatía, la posibilidad de leucemias y nefrotoxicidad. Fuera de protocolos de estudio la adyuvancia debe ser discutida con los pacientes explicando los beneficios y el alto riesgo de toxicidad.

III.3.2 NEOADYUVANCIA

Como se mencionaba previamente hasta la mitad de los pacientes con STB de extremidades pueden recaer y morir por la enfermedad. Tres cuartas partes de los pacientes con un sarcoma en extremidades podrían no recaer después de establecer un control local adecuado y sin necesidad de otorgar otro tratamiento pudiera quedar curado. Por tal motivo fue importante evaluar los factores de riesgo para presentar una recaída ya que como se ha comentado el potencial efecto toxico de la QT puede llegar a ser fatal y se estaría exponiendo al mismo a pacientes que no recibirían ningún beneficio. Se han publicado varios estudios donde se intenta definir estos factores de riesgo, en su mayoría son resultados la experiencia de una sola institución. El factor mas importante en el pronostico, la recaída y sobrevida libre de enfermedad ha sido el grado tumoral (51-53). Las otras dos variables que se han presentado consistentemente ha sido el tamaño del tumor primario y u profundidad con respecto a la fascia(51,53,54-18,20,21), por lo que la AJCC ha incluido estas variables dentro de la clasificación TNM.

Uno de los mayores estudios prospectivos se llevo a cabo en 1041 pacientes con sarcoma de extremidades EC I a III tratados ente 1982 a 1994. Los factores predictivos de enfermedad recaída a distancia fueron los tumores de alto grado, con tamaños mayores a 10cm y con una localización profunda, así como la presencia de recaída local y que fueran leiomiomas. Con respecto al grado tumoral se encontró que predice la sobrevida libre de enfermedad con un riesgo relativo de 4 (95%IC 2.5-6.6). Otros factores predictivos independientes son los tumores mayores de 5cm, de localización profunda, los márgenes positivos que fueran de histología leiomioma o de vaina nerviosa periférica(55). Los resultados son similares a los publicados mas recientemente en el que se realiza una evaluación de 1200 pacientes los cuales fueron tratados con una escisión tumoral completa en sarcomas de extremidades, llevándose a cabo entre 1992 al 2001. Como es de esperarse

el grado tumoral, el tamaño y la profundidad fueron los factores independientes más importantes de recaída y sobrevida.(53) Otros estudios también han encontrado que los márgenes positivos son una variable significativa en cuanto a la sobrevida en este tipo de tumores. (51,55,56). Las lesiones proximales de extremidades presentan un menor tiempo de sobrevida que las distales. (53,56). No se ha demostrado una diferencia con respecto a la si las lesiones se encuentran en extremidades superiores e inferiores, sin embargo pocos estudios hacen referencia a que tienen un mayor índice de metástasis los de extremidades inferiores.(55,57-59 13-16).

En un estudio realizado por Stojadinovic y cols.(51) la sobrevida por enfermedad específica para pacientes con tumores de bajo grado y menores de 5cm fue del 98%, mientras los pacientes con tumores de más de 10 cm y de alto grado la sobrevida fue únicamente de 50%.(51). Con estas variables se han realizado nomogramas para predecir la sobrevida y el tratamiento a otorgar tales como el publicado por Kattan y cols. (60)

Los datos arrojados con terapias adyuvantes nos hacen inferir el poco beneficio de la QT en pacientes con sarcomas localizados.

Se ha realizado un estudio prospectivo sobre QT neoadyuvante en sarcomas localizados de STB en todos los sitios.(61) Este estudio multinacional fase II compara el tratamiento con doxorubicina e ifosfamida más cirugía vs cirugía y observación en sarcomas resecables de alto riesgo (8cm o mayores de cualquier grado, y grado 2/3 en menores de 8cm, tumores grado 2/3 recurrentes o en pacientes tratados con cirugía inadecuada 6 semanas antes que requerían otro procedimiento quirúrgico). Se realizaron 2 grupos de 67 pacientes cada uno. El estudio inicialmente designado como fase 2/3 tuvo que ser cerrado al completarse la fase 2 por los pobres resultados. Se encontró que la sobrevida libre de enfermedad específica era de 56 vs 52% (p .35) y la sobrevida total era de 65% vs 64 %.

Varios estudios retrospectivos han sugerido una mejor sobrevida con el uso de neoadyuvancia en sarcomas de alto riesgo. DeLaney y cols(62) realizo un estudio con QT pre y postoperatoria con el uso de RT intercalada y compara su grupo con los controles históricos. La QT consistió en Doxorubicina, ifosfamida y DCTI dando 3 ciclos en preoperatorio y 3 en posoperatorio con radioterapia entre cada ciclo preoperatorio con una dosis de 44Gy en la fase preoperatoria y 16 Gy después de otorgar los 3 ciclos de adyuvancia. No se demostró una mejora en el control local pero si un menor índice de sobrevida libre de metástasis a 5 años (75 vs 44%, p .016), Sobrevida libre de enfermedad (70% vs 42%, p 0-002), y una sobrevida de (87 vs 58%, p 0.003) para los pacientes tratados con quimiorradiación. Grobmyer y cols. (64) realizaron un estudio de cohortes retrospectivo comparando QT neoadyuvante con esquema AIM en 74 pacientes con sarcomas localizados de alto grado, profundos y mayores a 5cm en extremidades contra 282 pacientes tratados solo con cirugía. El grupo de pacientes manejados con neoadyuvancia fue mas joven que el grupo control (50 vs 62 años la media de edad) y también los tumores eran de mayor tamaño (12 vs 10 cm respectivamente). Los resultados a 3 años fue una sobrevida por enfermedad especifica de 73%(95% IC 68%-78%) para los pacientes con neoadyuvancia. Después se estratificaron estos pacientes por factores de riesgo encontrándose el beneficio principal en pacientes con tumores mayores de 10cm. Los pacientes tratados con cirugía únicamente tuvieron una DSS de 62% mientras os mayores de 10 cm su DSS fue de 83% representando un 21% de beneficio en la sobrevida.

Un estudio pequeño y retrospectivo evaluó la respuesta radiográfica a la QT neoadyuvante en pacientes con etapas II o III de STB. (42 en extremidades y 23 retroperitoneales) encontrando que a los pacientes manejados con esquema basado en doxorubicina tuvieron un mayor porcentaje de respuesta (P= .094) y que la respuesta radiológica fue asociada con

una mejora en la sobrevida que los pacientes que tuvieron enfermedad estable o progresión (63-8). Otros estudios retrospectivo ha sugerido que hay una mejora en la sobrevida de los pacientes que responden a la terapia neoadyuvante (58, 65). Un estudio realizado por Pister y cols demostraron que no hay un beneficio en la sobrevida en pacientes que tienen STB IIB de extremidades tratados con QT neoadyuvante. (66 9)

Dos estudios retrospectivos publicados mas recientemente evaluaron el rol de la QT neoadyuvante en STB de extremidades (67,68). Cormier y cols. publicaron un estudio observacional de 674 pacientes que presentaban STB de extremidades de alto riesgo captados en 2 instituciones en un periodo de 1984 a 1999. Recibieron QT 336 pacientes (50%) de los cuales el 64% la recibió en forma preoperatoria y 35% posoperatoria. La doxorubicina se utilizo en el 88% de los pacientes ya fuera como monodroga en combinación. Los pacientes que recibieron QT eran mas jóvenes que los tratados con cirugía únicamente ($P < 0.001$). Los pacientes tratados con QT tuvieron un riesgo bajo de recaer durante el primer año pero el riesgo se incremento posteriormente, contrariamente los pacientes que no la recibieron inicialmente presentaron mas recaídas pero estas disminuyeron notablemente en los 2 años siguientes. Eilber y cols.(68) analizaron a 245 pacientes con liposarcomas de alto riesgo localizado en extremidades. Fueron manejados con esquemas basados en doxorubicina (34%) e ifosfamida (26%) o sin QT (40%). No hubo diferencia a 5 años en cuando a la DSS comparando los pacientes tratados con doxorubicina vs los pacientes sin QT, pero en cuanto a los pacientes tratados con regímenes de ifosfamida vs los que no recibieron QT hubo un incremento en la sobrevida por enfermedad especifica estadísticamente significativa(92% vs 65%, $P = 0.003$). Eilber y cols. (69) realizaron un estudio interesante en el que trataron de correlacionar si el grado de necrosis con la QT neoadyuvante tenia algún impacto en la recurrencia y sobrevida en

pacientes con STB de alto riesgo en extremidades. Se captaron un total de 496 pacientes con grado tumoral 2/3 dividiéndolos en 5 brazos de tratamiento, dándoles RT y diferentes esquemas (doxorubicina sola, Doxorubicina y cisplatino o Doxorubicina, cisplatino e ifosfamida). La recurrencia local a 5 y 10 años en pacientes con una necrosis del 95% o mayor fue mas baja que con los que tenían menor grado de necrosis(17 vs 23%). El grado de necrosis fue mayor en, los pacientes a los que se adiciono ifosfamida al régimen de tratamiento(48% vs 13 con otros regímenes)

Otro factor importante a evaluar es además de si hay un beneficio o no es la morbilidad del tratamiento. Meric y Col(70) revisaron retrospectivamente 309 pacientes con STB en extremidades los cuales fueron tratados quirúrgicamente, de los cuales 105 recibieron QT neoadyuvante y se compararon con 204 que solo fueron manejados con cirugía. No hubo evidencia de que la neoadyuvancia incrementara la morbilidad preoperatoria. Un estudio realizado por RTOG en el que evaluaron pacientes con STB de alto grado mayores de 8cm en tronco y extremidades dando QT neoadyuvante con esquema MAID 3 ciclos intercalando RT y 3 ciclos mas de MAID en el posoperatorio, encontrándose que solo 59% de los pacientes pudo terminar los 6 ciclos d QT 22% de 59 pacientes tuvieron respuesta parcial, 64% enfermedad estable y 14% tuvo progresión. La toxicidad fue muy elevada en este estudio presentándose 5% de mortalidad por el tratamiento y un 84% de pacientes experimentaron toxicidades Grado 4. Los investigadores concluyen que esta terapia en particular no es recomendable.(71)

Hasta el momento con los estudios realizados no se ha podido definir concretamente el papel de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con sarcomas de extremidades ya que como se ha visto los resultados son contradictorios por lo que se sugiere se sigan realizando

estudios sobre este tenor para poder definir si en realidad este tipo de terapia tiene alguna utilidad.

IV. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el impacto de la Quimioterapia neoadyuvante en con respecto a la disminución de tamaño, la preservación de órgano y la sobrevida libre de enfermedad, en paciente con Sarcomas de Alto riesgo en extremidades

IV.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Evaluar la respuesta clínica de los STB de extremidades de alto riesgo con el uso de QT neo adyuvante.
- Identificar si existe mejoría en la preservación de órgano y resecabilidad en pacientes tratados con QT Neo adyuvante en el manejo de sarcomas de alto riesgo en extremidades.
- Evaluar si hay una mayor sobrevida libre de recurrencia local y a distancia en pacientes manejados con QT neo adyuvante.

V. JUSTIFICACION

La cirugía ha sido el tratamiento tradicional de los pacientes con sarcoma de tejidos blandos en Extremidades, aunque depende mucho de los márgenes que se dan al tumor los índices de recurrencia local eran muy elevados con porcentajes del 30 al 50%. Con el implemento de las diferentes técnicas de radioterapia se ha conseguido un control local de hasta el 90% de los casos aun cuando existen márgenes próximos o positivos, por lo que actualmente ya es indiscutible este tratamiento como estándar. Pero aunque el control local se ha logrado disminuir de forma importante la falla a distancia es la responsable hasta un el 50% de los casos de la muerte del paciente. Desde que se identifico esta situación se realizaron estudios donde se a logrado determinar los principales factores pronósticos que influyen en la recaída sistémica, catalogando un grupo de pacientes definidos como de "alto riesgo" dentro de los cuales se incluyen aquellos que tienen tumores mayores de 10 cm, con grados histológico alto (G3) y profundos con respecto a la aponeurosis mas superficial. Desde hace 30 años se han venido probando diferentes esquemas de manejo adyuvante con quimioterapia los cuales hasta el momento no han demostrado un beneficio real, así mismo se han establecido protocolos de neoadyuvancia con el beneficio teórico de combatir desde un inicio las micro metástasis tratando de evitar la falla sistémica y secundariamente lograr preservar en la manera de lo posible la extremidad. Los resultados que han arrojado los estudios sobre este rubro han sido muy variados, sugiriéndose en la mayoría de conclusiones de estos artículos que se deben continuar haciendo protocolos de estudio con esta modalidad de tratamiento para definir su impacto real sobre la enfermedad y poder estandarizar un tratamiento. Flores VF y cols. realizo un estudio retrospectivo en el año del 2004 revisando la experiencia en el manejo de los Sarcomas de Tejidos Blandos en la Unidad de Oncología del Hospital General de México,

donde llama la atención que el grupo en el que se evidenció una mejoría en el control de la enfermedad fue en los pacientes tratados de forma multimodal (RT,QT y CX). Por lo que con lo estipulado en la literatura y los resultados de nuestra propia experiencia se decidió iniciar un protocolo de manejo multimodal con QT neoadyuvante con el fin de evaluar si este tipo de tratamiento logra mejorar el control de la enfermedad y la sobrevida en este grupo de pacientes.

VI. HIPOTESIS.

El tratamiento multimodal con Quimioterapia Neoadyuvante mejora el control local y a distancia así como el periodo libre de enfermedad en pacientes con STB de extremidades de alto riesgo.

VII. MATERIAL Y METODOS

VII.1 TIPO DE ESTUDIO

- Prospectivo
- Observacional
- Longitudinal
- Descriptivo

VII.2 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes adultos de cualquier edad y sexo con sarcomas de tejidos blandos en extremidades
- Cumplir los criterios para ser catalogados como de alto riesgo.
- Que sean vírgenes a tratamiento
- Que sus condiciones les permitan recibir el tratamiento multimodal
- Expedientes completos

VII.3 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que no cumplan con criterios de alto riesgo
- Que hayan sido tratados previamente
- Que tengan contraindicación de recibir tratamiento multimodal con QT neoadyuvante
- Expedientes incompletos
- Que no concreten el tratamiento estipulado.

VIII RESULTADOS.

El presente protocolo de tratamiento se inicio en Enero del 2005 y se esta corriendo a la fecha por lo que los resultados que se expondrán a continuación solo son parciales, ya que requerimos una mayor cantidad de pacientes para poder valorar estadísticamente el beneficio real de esta modalidad de tratamiento. Han sido seleccionados 17 pacientes para iniciar protocolo de los cuales se han perdido 4 pacientes por diferentes motivos 3 ya no siguieron tratamiento en esta unidad y 1 no se encuentra expediente.

VIII.1 DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

Los 13 pacientes que iniciaron tratamiento neoadyuvante 5 fueron del sexo femenino y 8 del sexo masculino, las edades oscilaron entre los 24 y 59 años con una media de edad de 49.4 años.

VIII.2 CLASIFICACION HISTOLOGICA Y DE TNM

Las histologías encontradas hasta el momento son las siguientes

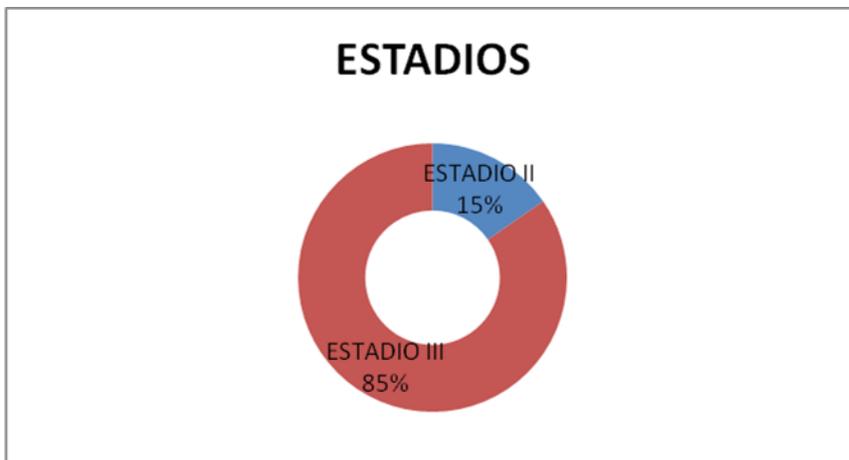
HISTOLOGIA	NO DE PACIENTES
LIPOSARCOMA MIXOIDE	6
FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO	1
SARCOMA SINOVIAL	1
RABDOMIOSARCOMA	1
SARCOMA EWING CEL PEQUEÑAS	1
TUMOR NEUROENDOCRINO PRIMITIVO	1
FUSOCELULAR DE ALTO GRADO	2
TOTAL	13

El tamaño tumoral se encontró entre los rangos de 10 a 35 cm y se distribuyo de la siguiente manera

Tamaño tumoral	No pacientes
10cm	2

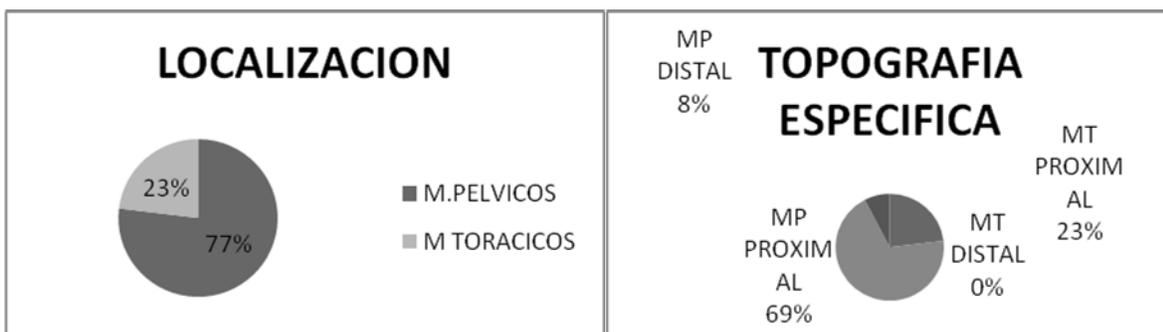
11cm	1
15cm	3
16cm	1
18cm	2
19cm	1
20cm	1
30cm	1
35cm	1
Total	13

Se clasificaron los pacientes conforme a la estadificación de TNM reportándose 2 pacientes EC II (T2aN0M0) y 11 pacientes en EC III (T2bN0M0)



VIII.3 LOCALIZACION

La distribución por sitio fue de 10 pacientes en miembros pélvicos siendo el 8% de ellos distal y el 69% proximal y en los miembros torácicos se presentaron 3 pacientes

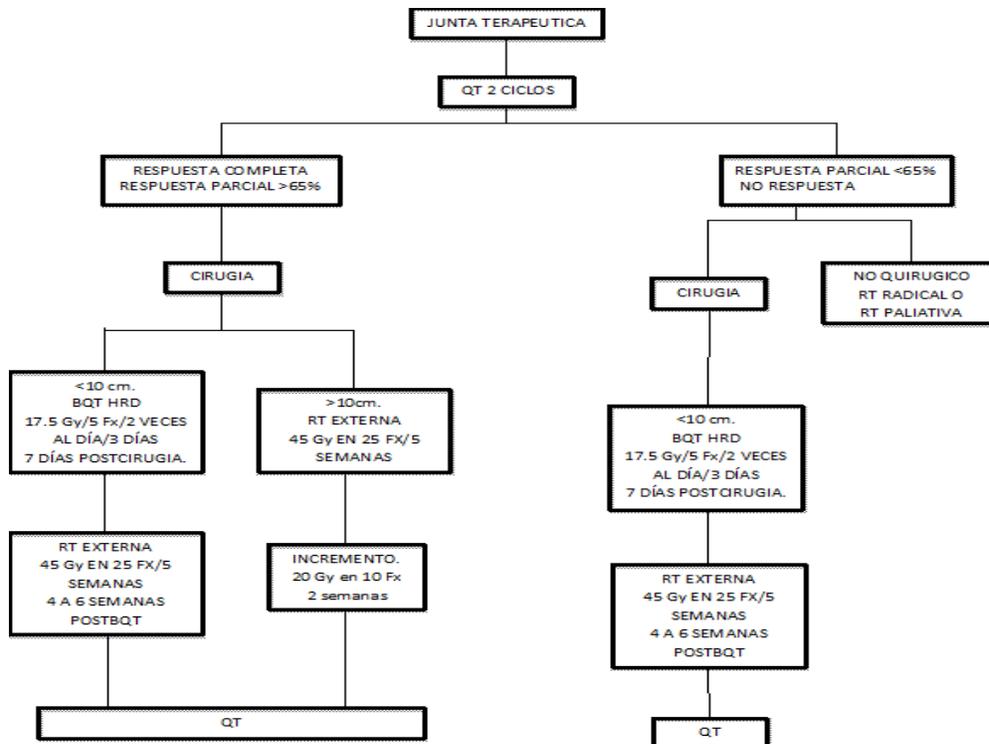


VIII.4 TIEMPO DE EVOLUCION

El tiempo de evolución de la enfermedad que refirieron los pacientes se encontró en rangos de 4 a 64 meses con una media de 20 meses.

VIII.5 PROTOCOLO DE MANEJO

El manejo que se les da a estos pacientes es con quimioterapia neoadyuvante con esquema AIM, con dosis de adriamicina que van de 20 a 25 mg/M² SC/ día (días 1-3) e ifosfamida a 1.5 a 2 g/m²SC/d (día 1-4) administrando mesna como uroprotector. Se otorgan 2 ciclos iniciales, se evalúa la respuesta al tratamiento si la hay se da un tercer ciclo pasando posteriormente a tratamiento quirúrgico y si no hay respuesta se obvia el 3er ciclo de neoadyuvancia y pasa a manejo quirúrgico. Posterior a la cirugía el paciente es enviado a radioterapia donde se puede optar por braquiterapia 17.5Gy/5Fx/2 veces al día o RT externa 45Gy en 25Fx 5 semanas y posterior un incremento de 20Gy/10Fx 2 semanas. Al término de la RT pasa a consolidar su tratamiento en promedio con 2 a 3 ciclos más de esquema AIM a las dosis ya establecidas



VIII.6 RESULTADOS DE LA QT NEOADYUVANTE

Los 13 pacientes recibieron tratamiento con esquema AIM, describiéndose a continuación los ciclos y respuestas obtenidas.

CICLOS	NO PACIENTES
1	1
2	5
3	7
TOTAL	13

RESPUESTA	NO PACIENTES
>65 %	4
<65 %	5
PROGRESION	4
TOTAL	13

VIII.7 MANEJO QUIRURGICO

Posterior al término de la neoadyuvancia los pacientes se sometieron a manejo quirúrgico obteniéndose los siguientes resultados:

PROCEDIMIENTO	NO PACIENTES	TUMOR EN BORDES	SIN TUMOR EN BORDES
Resección Marginal	6	1	5
ELA	6	0	6
Amputación	1	0	1
TOTAL	13	1	12

El paciente que se sometió a amputación durante la neoadyuvancia solo se le pudo otorgar un ciclo de la misma ya que tuvo progresión tumoral y sangrado debido a lo cual se tuvo que amputar de urgencia.

VIII.8 RADIOTERAPIA

Ya que el paciente tuvo una convalecencia adecuada, paso a tratamiento con RT dándola en 2 fases una primera dosis de 45Gy y posteriormente un incremento de 20Gy y los resultados obtenidos son los siguientes

De los 13 pacientes 10 recibieron RT postoperatoria, en 2 fases de tratamiento, los 3 pacientes que no se les otorgo el tratamiento fue debido a que a uno se le realizo la amputación por lo que ya no tenía indicación y el otro presento infección de HxQx con dehiscencia de la misma motivo por el cual se desfaso de tratamiento y uno mas que se pedio en el seguimiento.

En la primera fase a 9 pacientes se les dio una dosis de 45Gy/25Fx , a un paciente se le dieron se dieron 50Gy/25Fx .

En la segunda fase de tratamiento a 6 pacientes se les dio una dosis de 20Gy/10Fx, a uno más de 17Gy y a otros 2 una dosis de 14 Gy. Un paciente presento progresión del tumor por lo que ya no fue factible darle RT y paso a QT paliativa

Las dosis total alcanzada en los esquemas otorgados fue de 65 Gy en 7 pacientes, un paciente recibió 64Gy, otro 62 Gy, un paciente mas se quedo con solo 45 Gy

1ra fase	pacientes	2da fase	Pacientes	Dosis acumulada	Pacientes
45Gy	9	20Gy	6	65Gy	7
50Gy	1	17Gy	1	64Gy	1
		14Gy	2	62Gy	1
Total	10		9	45Gy	1

VIII.9 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Se otorgo quimioterapia de consolidación a 10 pacientes, recibiendo 5 pacientes 3 ciclos mas de AIM y los otros 5 se les dieron 2 ciclos mas. Dos pacientes que fueron mencionados previamente que tuvieron progresión tumoral recibieron QT paliativa con talidomida. Y un paciente mas se perdió del seguimiento.

Ciclos	pacientes
3	5 pac.
2	5 pac.
Total	10

VIII.10. PROGRESION Y RECURRENCIAS

Hasta el mes de julio de 2008 se habían presentado dos recurrencias locales y dos a distancia en los pacientes que completaron el protocolo, en uno se presento recurrencia local a los 10 meses en extremidad superior por lo que se le realizo una desarticulación interescapulo torácica y otra paciente presento recurrencia a nivel vulvar a los 7 meses de seguimiento siendo tratada con reescisión tumoral, dos pacientes mas presentan recurrencia pulmonar a los 2 y 22 meses de seguimiento.

SEGUIMIENTO	NO PACIENTES	SITIOS	TIEMPO
RECURRENCIA LOCAL	1	Vulvar	10 meses
	1	Brazo	7 meses
RECURRENCIA A DISTANCIA	2	Pulmonar	2 y 22 meses
PROGRESION	2	Pierna	
		Columna	
		lumbar	
TOTAL	6		

VIII.11 SEGUIMIENTO.

Hasta el momento solo se ha presentado una muerte por actividad tumoral en el paciente que presento progresión tumoral durante el tratamiento presentando metástasis en columna lumbar. En cuanto al resto de pacientes se representara en una tabla el tiempo de sobrevivida que se ha presentado hasta el momento.

Paciente	Sobrevida libre de enfermedad	Meses Sobrevida
		Total julio 2008
1	2m	2m
2	28m	28m
3	22m	22m
4	17m	17m
5	19m	19m
6	10m	10m
7	12m	12m
8	4m	12m
9	4m	4m
10		2m

IX DISCUSION.

- Los sarcomas son un grupo de neoplasias que cuenta con mas de 50 subtipos histológicos, actualmente se ha dilucidado los factores que comprometen con mayor peso la falla a distancia como son la profundidad, el grado tumoral y el tamaño para lo cual se esta investigando nuevas terapias con el fin de controlar la enfermedad.

- La quimioterapia neoadyuvante es una modalidad de tratamiento la cual busca como objetivo la erradicación de las micrometastasis así como disminuir el volumen tumoral local para lograr un mayor índice de conservación de las extremidades (18,53)
- Se han probado diferentes fármacos para saber con cual medicamento tiene mejores resultados, de acuerdo a la revisión hecha la adriamicina e ifosfamida tienen las mejores respuestas que en combinación pueden superar el 30% es por lo que decidimos utilizar este esquema de manejo.
- En nuestro estudio se incluyeron 13 pacientes que cumplieron los criterios para recibir neoadyuvancia, siendo las histologías más frecuentes los liposarcomas, comentándose en la literatura que son unos de los tumores donde se ha visto una mejor respuesta
- Los pacientes que recibieron neoadyuvancia lograron respuestas parciales mayores al 65% en casi un 30% de los pacientes, sin embargo en el otro 60 la enfermedad respondió muy poco e incluso progreso
- A nuestra unidad por el tipo de población que maneja los tumores se presentan en su mayoría en fases avanzadas, por lo que es importante buscar terapias que impacten sobre la preservación de la extremidad como es esta. En nuestros resultados de 13 pacientes solo 2 de ellos tuvieron la necesidad de ser manejados radicalmente y en uno de los casos la paciente conservo de inicio su extremidad durante 8 meses,
- Como podemos observar a pesar de los esfuerzos realizados, del cuidado que se tiene en la escisión quirúrgica que en más del 90% se realizó con márgenes negativos la recurrencia se presentó en 4 de nuestros pacientes siendo 2 de tipo local

las cuales se pudieron manejar con rescisiones y las otras 2 a distancia y como esta bien estipulado esta se da a nivel pulmonar en la mayoría de los casos.

- Aunque algunos de nuestros pacientes ya sobrepasaron los 20 meses de seguimiento aun no es posible establecer si en realidad hay una mejoría en cuanto a el control a distancia por lo que es importante continuar evaluando esta terapia incrementando el numero de casos y teniendo especial cuidado en el seguimiento de los mismos.

X. CONCLUSIONES

- Como se ha enunciado previamente los sarcomas son un grupo de neoplasias muy heterogéneo y raro (<1%)
- La inclusión del tratamiento multimodal a mejorado el control local pero hasta un 50% de los pacientes pueden morir de falla a distancia(53)
- La adición de quimioterapia a los sarcomas de tejidos blandos a presentado resultado muy inconsistentes y la morbilidad por la misma es elevada
- El manejo neoadyuvante combate al menos desde un punto de vista teórico las micrometastasis y secundariamente puede ayudar a la preservación de extremidades
- Los fármacos que han demostrado mayor actividad en este rubro es la adriamicina e ifosfamida
- Aun el presente estudio tiene poca cantidad de pacientes para poder llegar a alguna conclusión con os resultados
- Las respuestas a la QT neoadyuvante ha sido variable con respuestas de de mas de 65% en un tercio de los pacientes, mientras el resto ha sido pobre e incluso a progresado
- Se ha encontrado progresión en 13 % de los pacientes y las fallas locales se Han presentado en 2/13 pacientes y la recaída sistémica en 1/13 pacientes
- Casi el 70% de los pacientes han logrado terminar todo el protocolo con índices de toxicidad aceptables
- Los meses de seguimiento se hayan entre 2 y 28 meses, aun nos falta incluir mayor numero de pacientes para tener un resultados con peso estadístico, así como

necesitamos seguir a los pacientes ya captados para determinar si se ha mejorado la sobrevida libre de recurrencia y la sobrevida.

- Como podemos apreciar en los resultados a pesar de tener tumores de grandes dimensiones se ha logrado conservar la extremidad en el 93% de los casos con el tratamiento neoadyuvante. Sin tener que comprometer los márgenes quirúrgico
- Quedara pendiente la conclusión final de este trabajo.

XII. BIBLIOGRAFIA.

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8–29.
2. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1742–1795.
3. Dirección General de Epidemiología. Compendio de Cáncer Morbilidad/Mortalidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2000.
4. Flores F, Lujan P, Bautista G. Sarcomas de tejidos blandos en adultos: Experiencia en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2004; 67 (3): 135-139
5. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993; 217:72–77.
6. Brady M, Gaynor J, Brennan M. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg* 1992;127:1379.
7. Cha C, Antonescu CR, Quan ML, et al. Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 2004;239:903.
8. Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: a cohort study of 295,712 Finnish cancer patients. *Int J Cancer* 2006;118(4):1017.
9. Sreekantaiah C, Karakousis C, Leong S, et al. Cytogenetic findings in liposarcoma correlate with histopathologic subtypes. *Cancer* 1992;69(10):2484.
10. Janice N. Cormier, Raphael E. Pollockm, et al. Soft Tissue Sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54:94-109
11. de Saint Aubain Somerhausen N, Fletcher CD. Soft-tissue sarcomas: an update. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:215–220.
12. Panicek D, Gatsonis C, Rosenthal D, et al. CT and MR imaging in local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms. Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1997;202(1):23.

13. Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103(2): 339.
14. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC cancer staging manual*, 6th ed. New York: Springer, 2002.
15. Pisters P. Staging and Prognosis, in Pollock RE (ed). American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology: Soft Tissue Sarcomas. Hamilton, Ontario: BC Decker, Inc.; 2002:80–88.
16. Enneking WF. *Musculoskeletal Tumor Surgery*. New York: Churchill Livingstone, 1983.
17. Pradhan A. et al. Does the method of treatment affect the outcome in soft-tissue sarcomas of the adductor compartment?. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2006;88-B(11): 1480-1486
18. Stojadinovic, Alexander MD*; Leung, Denis H. Y. PhD†; Hoos, Axel MD. Analysis of the Prognostic Significance of Microscopic Margins in 2,084 Localized Primary Adult Soft Tissue Sarcomas. *Ann surgery*. 2002;235(3): 424-434.
19. Janice N. Cormier et al. Soft Tissue Sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54:94–109
20. Hoekstra HJ, Thijssens K, Van Ginkel RJ. Role of surgery as primary treatment and as intervention in the multidisciplinary treatment of soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004; 15 Suppl 4):iv181–6.
21. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982 ;196(3): 305–15.
22. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16(1):197–203
23. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U, et al. Limb salvage in soft tissue sarcomas with selective combination of modalities. *Eur J Surg Oncol* 1991;17(1):71–80.
24. Geer RJ, Woodruff J, Casper ES, et al. Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults. *Arch Surg* 1992;127(11):1285–9.

25. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235–41.
26. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75(1):48–53.
27. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4472–7.
28. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14(3):859–68.
29. Verweij J, Van Oosterom AT, Somers R, et al. Chemotherapy in the multidisciplinary approach to soft tissue sarcomas. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group studies in perspective. *Ann Oncol* 1992;3(Suppl 2):S75–80.
30. Borden EC, Amato DA, Edmonson JH, et al. Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1990;66(5):862–7.
31. Casper ES, Gaynor JJ, Hajdu SI, et al. A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus versus continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors. *Cancer* 1991;68(6):1221–9.
32. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med Pediatr Oncol* 1975;1(1):63–76.
33. Antman KH. Chemotherapy of advanced sarcomas of bone and soft tissue. *Semin Oncol* 1992;19(6 Suppl 12):13–20.
34. Elias AD. Chemotherapy for soft-tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 1993;289:94105.
35. Elias AD, Eder JP, Shea T, et al. High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: a phase I study. *J Clin Oncol* 1990;8(1):170–8.

36. Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989;7(9):1208–16.
37. Blum RH, Edmonson J, Ryan L, et al. Efficacy of ifosfamide in combination with doxorubicin for the treatment of metastatic soft-tissue sarcoma. The Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993;31(Suppl 2):S238–40.
38. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1276–85.
39. Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, et al. Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients. *Cancer* 2007;110(3):648–51.
40. Von Burton G, Rankin C, Zalupski MM, et al. Phase II trial of gemcitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29(1):59–61.
41. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2755–63.
42. Maki RG. Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present, and future. *Oncologist* 2007;12(8):999–1006.
43. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int J Cancer* 2006;119(3):706–11.
44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687–717.
45. Bramwell VH. The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. *Semin Oncol* 1997;24(5):561–71.
46. Bacci G, Picci P, Gitelis S, et al. The treatment of localized Ewing's sarcoma: the experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli in 163 cases treated with and without adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1982;49(8):1561–70.

47. Alvegard TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1504–13.
48. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable softtissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997;350(9092):1647–54.
49. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1238–47.
50. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003;65(Suppl 2):80–4.
51. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4344–52.
52. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable softtissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997;350(9092):1647–54.
53. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2719–25.
54. Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 2000;36(6):710–6.
55. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679– 89.
56. Collin C, Godbold J, Hajdu S, et al. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol* 1987;5(4):601– 12.
57. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer* 2003;97(10):2530– 43.

58. Gerrand CH, Bell RS, Wunder JS, et al. The influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer* 2003;97(2):485–92.
59. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, et al. Prognostic
60. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002;20(3):791–6.
61. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for ‘high-risk’ adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37(9):1096–103.
62. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1117–27.
63. Meric F, Hess KR, Varma DG, et al. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer* 2002;95(5):1120–6.
64. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004;15(11):1667–72.
65. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3203–9.
66. Pisters PW, Patel SR, Varma DG, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long-term results from a single institution. *J Clin Oncol* 1997;15(12):3481–7.
67. Cormier JN, Huang X, Xing Y, et al. Cohort analysis of patients with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated outcomes. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4567–74.
68. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004;240(4):686–95.
69. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3203–9.

70. Meric F, Milas M, Hunt KK, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity in soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3378–83.

71. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24(4):619–25.

XII. ANEXOS

**HOJA DE CAPTURA DE DATOS DE PROTOCOLO SARCOMA DE PARTES
BLANDAS DE EXTREMIDADES UNIDAD DE TUMORES MIXTOS,
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

NOMBRE:

EXPEDIENTE:

EDAD:

CLASIFICACION T= N= M=

HISTOLOGIA:

TAMAÑO TUMORAL:

LOCALIZACION

TIEMPO DE EVOLUCION:

TRATAMIENTO

QT. PREOPERATORIA: ADRIAMICINA() IFOSFAMIDA ()
MESNA()

NO DE CICLOS: RESPUESTA

RT PREOPERATORIA: DOSIS: RESPUESTA:

DURACION:

CIRUGIA: TIPO DE CIRUGIA:

RHP POSTQX:

RT POSTQX: DOSIS: TIEMPO DE

DURACION :

TIPO DE ENERGIA: INCREMENTO:

DURACION:

QT POSTQX: ADRIAMICINA() IFOSFAMIDA ()
MESNA()

NO DE CICLOS:

RECURRENCIA LOCAL: TIEMPO POST TERAPIA INICIAL

TIEMPO POSTCX:

TIEMPO DE HABER TERMINADO TRATAMIENTO:

RECURRENCIA A DISTANCIA: TIEMPO POST TERAPIA INICIAL

TIEMPO POSTCX:

TIEMPO DE HABER TERMINADO TRATAMIENTO:

TRATAMIENTO DE RECURRENCIAS Y METS:

COMPLICACIONES POSTQX

COMPLICACIONES POST RT

COMPLICACIONES POSTQT

INOPERABLES CONVERTIDOS EN OPERABLES

SEGUIMIENTO SIN AT:

SEGUIMIENTO CON AT: