



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR EDUARDO LICEAGA”  
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA**

**“Sarcomas de tejidos blandos en adultos. Experiencia  
sobre el manejo con radioterapia”**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DRA. JESSICA VILLEGAS TREJO**

**ASESOR:  
DRA. MARÍA YICEL BAUTISTA HERNÁNDEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**2022**



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.

*Después de un tiempo uno aprende la sutil diferencia entre sostener una mano y encadenar el alma.*

*Y uno aprende que el amor no significa acostarse y una compañía no significa seguridad y uno empieza a aprender... Que los besos no son contratos y los regalos no son promesas, y uno empieza a aceptar sus derrotas con la cabeza alta y los ojos abiertos.*

*Y uno aprende a construir todos sus caminos en el hoy, porque el terreno de mañana es demasiado inseguro para planes... y los futuros tienen una forma de caerse en la mitad.*

*Y después de un tiempo uno aprende que, si es demasiado, hasta el calor del sol quema.*

*Así que uno planta su propio jardín y decora su propia alma, en lugar de esperar a que alguien le traiga flores.*

*Y uno aprende  
Jose Luis Borges (fragmento)*

## DEDICATORIA

*El final es solo el inicio de una nueva aventura. Le dedicó este trabajo a mi querido esposo, que segundo a segundo permaneció a mi lado, alentándome, apoyándome y proporcionándome esa taza de café, que me salvó de los brazos de Morfeo en muchas ocasiones.*

*Te dedico cada letra, palabra y frase que se encuentra en estas páginas, sin ti esta tarea hubiera sido imposible; gracias por tu amor y dedicación, espero algún día ser la mitad de lo solidario que eres. No tengo dudas de que la vida nos tiene mil pruebas, como lo fue este trabajo, pero a tu lado encontré al perfecto compañero de batallas. Quiero celebrar contigo todas nuestras victorias, gracias.*

*Le dedico este trabajo a mi hermana, que con su valentía y resiliencia me demuestra cada día, que nada es imposible y que los sueños siempre, siempre se pueden alcanzar. Ella es el claro ejemplo de que la vida puede ser dura e injusta, pero el amor y el compromiso propio te llevan lejos.*

*A mis amigas, mis almas gemelas que medicina y la residencia nos unió para siempre, les dedico a ustedes cada paso, porque se que como a mí, también les costó más de una platicada de terapia entre nosotras para sobrellevar la carrera.*

*Le dedico estos 4 años y este logro a mi yo del pasado, a la pequeña Jessi; que siempre creyó que no lograría hacer grandes cosas, que siempre lucho por no perder la esperanza y que se esforzó y camino miles de kilómetros por llegar en donde esta. Gracias pequeña, lo logramos y vamos por más.*

*Dra. Jessica Villegas Trejo  
2022*

## **AGRADECIMIENTO**

*Quiero agradecer infinitamente a todos mis maestros (técnicos, físicos médicos, enfermeros, médicos de base de mi hospital y de todos los hospitales en los que tuve la fortuna de rotar, a nuestra jefa del Servicio) gracias por señalar el camino y por darme las herramientas para forjar mi conocimiento como especialista.*

*Les agradezco a mis padres el amor recibido, la dedicación y la paciencia con la que cada día se preocupaban por mi y por mi avance en este camino y en este trabajo, gracias por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mis expectativas; gracias a mi madre por cuidarme siempre en la distancia y por alentarme a siempre ser mejor, nunca podré pagarte todo lo que me das; gracias a mi padre por nunca dejarme sola y por su amor incondicional, gracias por esforzarte cada día por estar en nuestras vidas.*

*Un agradecimiento especial para el Dr. Eduardo Daniel Anica Malagón y al Dr. Edgar Cruz García; gracias por escuchar a su humilde servidora y salvarla del abismo de la desesperación. No saben lo que significó su apoyo incondicional, estaré siempre agradecida.*

*Y por último a mis compañeros, mis hermanos residentes y todos los residentes con los que tuve la oportunidad de trabajar, me llevo conmigo cada conversación, pase de visita, castigo, guardia y cada enseñanza tatuada en el corazón, les agradezco infinitamente su apoyo y cariño.*

*El camino es largo, pero siempre será mejor estando acompañada.*

## **Contenido**

<b>Resumen estructurado.</b>	6
<b>Antecedentes</b>	7
<b>Planteamiento del problema</b>	10
<b>Justificación</b>	10
<b>Hipótesis</b>	10
<b>Objetivos</b>	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
<b>Metodología</b>	11
Tipo y diseño de estudio	11
Población	11
Tamaño de la muestra	12
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión:	13
Definición de las variables	14
Procedimiento	16
Análisis estadístico	18
<b>Cronograma de actividades</b>	18
<b>Aspectos éticos y de bioseguridad</b>	19
<b>Relevancia y expectativas</b>	19
<b>Recursos disponibles (humanos, materiales y financieros)</b>	19
<b>Recursos necesarios</b>	20
<b>Resultados</b>	21
<b>Discusión</b>	26
<b>Conclusiones</b>	29
<b>Referencias</b>	30
<b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>	33
<b>Anexos</b>	34

## **Sarcomas de tejidos blandos en adultos. Experiencia sobre el manejo con radioterapia.**

### **Resumen estructurado.**

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) en adultos son neoplasias de origen mesenquimal poco frecuentes, con poco más de 80 subtipos histológicos. Los principales factores determinantes de la supervivencia son el tamaño tumoral, el grado histológico; siendo la recurrencia locorregional la responsable del 75% de la mortalidad por este padecimiento. **Planteamiento del problema:** Los STB tienen una tasa de incidencia del 1.64% con respecto al resto de las neoplasias, lo que complica la recolección de datos; sin embargo, representa una entidad frecuente en nuestra unidad hospitalaria, y al tratarse de una neoplasia de difícil manejo, genera un alto uso de recursos hospitalarios. Hasta el momento se carece de información sobre la experiencia en el manejo de los STB tratados con radioterapia en la población mexicana. **Justificación:** Al presentar la experiencia en el manejo de los STB, podremos describir las características de la población, variantes histopatológicas y los esquemas de radioterapia utilizados y reportar la frecuencia de la recurrencia locorregional que, hasta el momento, se desconocen. **Hipótesis:** Dado que se trata de un estudio descriptivo, inicial, ecológico, no requiere hipótesis. **Objetivo:** Describir los casos de STB sus características clínicas, demográficas, variantes histopatológicas y el manejo con radioterapia, complicaciones y frecuencia de recurrencia locorregional. **Metodología:** Se realizará un estudio ecológico (descriptivo, transversal, observacional y retrolectivo), cuya población serán todos pacientes con diagnóstico de STB tratados con radioterapia en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" durante el 2016 al 2020. **Resultados:** Los datos obtenidos nos permitirán conocer las características clínicas, demográficas e histopatológicas de esta neoplasia; así como la frecuencia y el tiempo de recurrencia locorregional en pacientes tratados con radioterapia.

**Palabras clave:** sarcomas, tejidos blandos, radioterapia, recurrencia.

## **Sarcomas de tejidos blandos en adultos. Experiencia sobre el manejo con radioterapia.**

### **Antecedentes**

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) en adultos son consideradas neoplasias de origen mesenquimal poco frecuentes, es una enfermedad diversa con una heterogeneidad sustancial, tanto entre pacientes como dentro del propio tumor (1). Hasta el momento se han reconocido poco más de 80 subtipos histológicos con localización anatómica, comportamiento biológico y una respuesta al tratamiento distinta. (2,3) Al constituir un grupo diverso, el reto diagnóstico, así como el tratamiento, la convierte en una enfermedad compleja que debe abordarse multidisciplinariamente; entre los adultos, alcanzan un pico de incidencia entre los 50 y 60 años con una tasa de mortalidad a los 5 años de 50-60%; la cual representa al 1.1% de toda la mortalidad por cáncer. (4)

En México, la información que se tiene sobre la casuística de STB es escasa; el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM, 2003) habla de una tasa de incidencia del 1.64% (1,804 casos, sin contar con retroperitoneo) y una mortalidad de 0.6% con respecto al resto de las neoplasias. (5). En una serie publicada por este hospital se corroboran estos datos, haciendo notar una incidencia mayor en adultos una década más joven a la reportada en series extranjeras y una relación inversa entre géneros (más frecuente en mujeres que en hombres) (6).

El sitio de origen ejerce una notable influencia sobre la historia natural, siendo así los sarcomas retroperitoneales con más riesgo de recurrencia (se registra un 50% de recurrencia y un 70% de fallecimiento) comparado con otras localizaciones anatómicas (7). Se ha descrito que hasta el 50% de los pacientes atendidos en centros de atención de bajo volumen (<100 casos por año) son tratados sin apego a las guías diagnósticas y terapéuticas, lo que se asocia a una disminución en el



porcentaje de control local y supervivencia específica. (8,9) Los principales determinantes de la supervivencia en pacientes con sarcomas de tejidos blandos incluyen el tamaño tumoral, el grado histológico, la presencia o ausencia de metástasis y la resección total macroscópica con una tasa de supervivencia general a 5 años del 63-89%, siendo la recurrencia local responsable del 75% de la mortalidad y la propensión relativa de la enfermedad a distancia (12%).(10)

Durante el desarrollo de estrategias de tratamiento para pacientes con STB se ha hecho hincapié en el control local como objetivo primario en el tratamiento de esta neoplasia. Siendo así, la cirugía el estándar de tratamiento; la resección en bloque con márgenes negativos es el procedimiento ideal y este debe ser realizado por un cirujano especialmente entrenado en este padecimiento (11). Una resección inadecuada tendrá como resultado un tumor residual macroscópico o microscópico asociándose a una mayor tasa de fracaso local (12) A pesar de que los márgenes R1 (residual microscópico en el margen de resección) suponen un incremento en la recurrencia local, no hay una clara evidencia en relación con la sobrevida global. (13)

Un estudio reciente examinó el uso de radioterapia vs. resección quirúrgica sola, se utilizaron 2 esquemas distintos de RT (preoperatorio y posoperatorio) y se asociaron a un mejor control local cuando fueron comparados con el tratamiento quirúrgico solo, sin embargo, la radioterapia preoperatoria vs. radioterapia posoperatoria no ha sido comparadas directamente. (4) Un estudio prospectivo demostró una sobrevida libre de recurrencia a 3 años del 60.4%, en pacientes tratados con radioterapia preoperatoria seguido de resección tumoral. (14)

La radioterapia (RT) ha sido ampliamente defendida como un medio para mejorar el control local después de los procedimientos quirúrgicos con márgenes positivos. (15) Los datos en relación con la radioterapia posoperatoria son contradictorios, se ha asociado a un incremento en la sobrevida libre de recurrencia a 5 años del 60% en estudios retrospectivos, sobre todo en aquellos casos asociados a una cirugía

agresiva (16,17) La RT debe ser entregada con la técnica disponible más apropiada, incluyendo, pero no limitado al uso de Intensidad Modulada (IMRT). La principal ventaja de esta técnica es la capacidad de contornear el volumen de alta dosis con más precisión, en el estudio multi institucional RTOG- 0630, se encontró una reducción significativa en las toxicidades tardías con IMRT y reducción del campo de tratamiento sin afectar los porcentajes de recurrencia local, siendo así la técnica elegida para el tratamiento de esta entidad. Entregando RT preoperatoria con dosis total de 50 Gy en fracciones de 1.8 – 2 Gy y de hasta 66 Gy de manera posoperatoria, dependiendo de la presentación, edad y márgenes quirúrgicos. (18)

Otra forma de proceder sería con un escalado de dosis para aprovechar la característica radiobiológica de estos tumores y modificar la dosis administrada por fracción utilizando esquemas de hipofraccionamiento (hpRT) (19) El hpRT tiene muchas ventajas especialmente en los países en desarrollo donde la demanda de radiación es mucho mayor que las máquinas disponibles; las largas distancias desde el centro de tratamiento son un problema para los pacientes, ya que los gastos de transporte y estadía son barreras importantes. (20) En un estudio reciente publicado por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, se documenta que este tipo de esquema es bien tolerado con pocas complicaciones relacionadas con el tratamiento (21)

Debido a las altas tasas de recurrencia tanto local como a distancia, dependiendo de las características tumorales, existe un notable interés por identificar el abordaje multidisciplinario adecuado que disminuya los porcentajes de recurrencia y aumente la sobrevida global en estos pacientes; hasta el momento no existe un consenso óptimo en el régimen de tratamiento con radioterapia. (22)

## Planteamiento del problema

Los sarcomas de tejidos blandos tienen una tasa de incidencia baja del 1.64% con respecto al resto de las neoplasias, lo que complica la recolección de datos, y la realización de estudios prospectivos; sin embargo, representan una entidad frecuente en nuestra unidad hospitalaria ya que somos un centro de referencia nacional y al tratarse de una neoplasia de difícil diagnóstico y manejo, generan un alto uso de recursos hospitalarios. Es importante conocer la respuesta terapéutica y los esquemas de radioterapia utilizados; hasta el momento se carece de información sobre la frecuencia de la recurrencia locorregional de los sarcomas de tejidos blandos tratados con radioterapia en la población mexicana.

## Justificación

Al presentar la experiencia en el manejo de los sarcomas de tejidos blandos en la unidad de radio oncología del Hospital General de México, podremos describir las características de la población, clínicas y demográficas, variantes histopatológicas, los esquemas de radioterapia utilizados y reportar la frecuencia de recurrencia locorregional, que hasta el momento se desconocen; con el fin de obtener información que sirva de base para la realización de nuevas investigaciones, que ayuden a plantear un abordaje terapéutico que represente un mayor beneficio para el paciente y se logre reducir tanto la recurrencia locorregional como los costos generados por reintervenciones quirúrgicas o reirradiaciones.

## Hipótesis

Considerando que se trata de un estudio ecológico, inicial, para describir toda la población de estudio, que ha sido tratada en la unidad durante el periodo del estudio, no es necesario plantear una hipótesis de trabajo.

## Objetivos

Objetivo general

Describir la modalidad de manejo de los casos de sarcomas de tejidos blandos tratados en nuestra unidad hospitalaria.

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de los pacientes diagnosticados con sarcomas de tejidos blandos.
- Describir las características histopatológicas de los sarcomas de tejidos blandos diagnosticados.
- Describir los esquemas de radioterapia utilizados.
- Describir la frecuencia de recurrencias locorregionales y el tiempo libre de recurrencia de los casos tratados con radioterapia.
- Describir los síntomas de toxicidad aguda asociados al tratamiento con radioterapia.
- Describir los síntomas de toxicidad crónica asociados al tratamiento con radioterapia.

## Metodología

Tipo y diseño de estudio

Estudio ecológico: descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo.

Población

Todos los expedientes de las personas mayores de 18 años y menores a 100 años que cuenten con el diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos tratado con radioterapia en la unidad de Radioterapia del servicio de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2020.

Tamaño de la muestra

Dada la naturaleza del estudio, inicial descriptivo, de todos los casos atendidos en la Unidad por el diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos, no se requiere cálculo de tamaño de muestra. Sin embargo, pudiera realizarse de la siguiente manera:

El tamaño de muestra se calculó por la ecuación estadística para proporciones poblacionales

$$n = \frac{z^2(p \cdot q)}{e^2 + \frac{z^2(p \cdot q)}{N}}$$

#### Ecuación Estadística para Proporciones poblacionales

- n= Tamaño de la muestra
- Z= Nivel de confianza deseado
- p= Proporción de la población con la característica deseada (éxito)
- q= Proporción de la población sin la característica deseada (fracaso)
- e= Nivel de error dispuesto a cometer
- N= Tamaño de la población

Donde el margen es: 5%

Nivel de confianza: 95%

Población de: 100

Tamaño de muestra: 80

$$d = Z_{\alpha} \sqrt{(p_0 \cdot q_0) / n}$$

Despejando:

$$n = (Z_{\alpha}^2 \cdot p_0 \cdot q_0) / d^2$$

Donde:

$$q_0 = 1 - p_0$$

$$p_0 = 0.001\%$$

$$q_0 = 0.998918$$

$$d = .003882$$

Resulta en:

$$n = (2.576^2 \cdot 0.001082 \cdot .998918) / .003882^2 = 476$$

$$d = Z_{\alpha} \sqrt{(p_0 * q_0) / n}$$

Despejando:

$$n = (Z_{\alpha}^2 * p_0 * q_0) / d^2$$

Donde:

$$q_0 = 1 - p_0$$

$$p_0 = 0.1082\%$$

$$q_0 = 0.998918$$

$$d = .003882$$

Resultaen:

$$n = (2.576^2 * 0.001082 * .998918) / .003882^2 = 476$$

Criterios de inclusión

Para fines de este trabajo se incluyen:

Todos los expedientes de los pacientes que sean mayores de edad, de cualquier género, sin importar escolaridad; que cuente con diagnóstico histopatológico del tumor primario de sarcoma de tejidos blandos, que hayan recibido tratamiento quirúrgico y tratamiento con radioterapia completa en la Unidad de Oncología del Hospital General de México y que cuenten con consulta médica de seguimiento en la unidad de radioterapia en un periodo de tiempo de mayor o igual a 12 meses.

Criterios de exclusión:

Para fines de este trabajo se excluyen los expedientes incompletos o en problemas médico - legales.

Criterios de eliminación:

No aplica en estudios retrospectivos.

Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las **variables descriptivas**.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Cuantitativa	Años	No aplica
<b>Genero</b>	Fenotipó masculino o femenino de la persona.	Cualitativa	Masculino/femenino	0: Masculino 1: Femenino
<b>Grado de diferenciación histológica</b>	El sistema de clasificación del Grupo de Sarcoma de la Federación Francesa de Centros Oncológicos (FNCLCC) es el preferido por el Colegio de Patólogos Estadounidenses (CAP) y se basa en tres parámetros: diferenciación, actividad mitótica y necrosis	Cualitativa: Nominal.	Estudio visual con microscopio del tejido, reporte histopatológico	1: Bajo grado 2: Intermedio 3: Alto grado
<b>Histopatología</b>	Reporte histopatológico.	Cualitativa: Nominal.	Estudio visual con microscopio del tejido	Ninguno
<b>Tamaño tumoral</b>	Tamaño definido en centímetros en el reporte patológico e imagen	Cualitativa: Nominal	Centímetros	1: <5cm 2: 5 -10cm 3: >10cm
<b>Localización anatómica del tumor</b>	Localización anatómica definida clínica y/o estudio de imagen.	Cualitativa: Nominal.	Región anatómica	1: Cabeza y cuello 2: Tórax 3: Abdomen/retroperitoneo 4: Pelvis 5: Extremidad superior 6: Extremidad inferior

<b>Diagnóstico de enfermedad metastásica al inicio</b>	Evidencia al momento del diagnóstico de metástasis en estudios de extensión.	Cualitativa: Dicotómica	Presente/ausente	0: No 1: Si
<b>Cirugía</b>	Tratamiento quirúrgico realizado para eliminar la actividad tumoral.	Cualitativa: Dicotómica	Presente/ausente	0: No 1: Si
<b>Margen de resección</b>	La distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada.	Cualitativa	Cualitativa: Nominal.	0:R0 1:R1 2:R2
<b>Técnica de radioterapia</b>	Técnica de radioterapia utilizada en base a características del paciente.	Cualitativa: Nominal	NA	1:3D 2: IMRT 3: VMAT
<b>Modalidad de radioterapia</b>	Modalidad de radioterapia utilizada en base a características del paciente.	Cualitativa: Nominal	N/A	1:Neoadyuvante 2: Adyuvante
<b>Esquema de dosis de tratamiento</b>	Dosis y fraccionamiento prescrito.	Cuantitativa	Gy/Fx (Gray/fracción)	Numérico
<b>Recurrencia locorregional</b>	Cáncer recurrente es el que reaparece luego de un período de tiempo durante el cual no puede ser detectado en la misma localización anatómica regional, <b>valorado por imagen o por RHP.</b>	Cualitativa: nominal	Presente/Ausente	0: Ausente 1: Presente

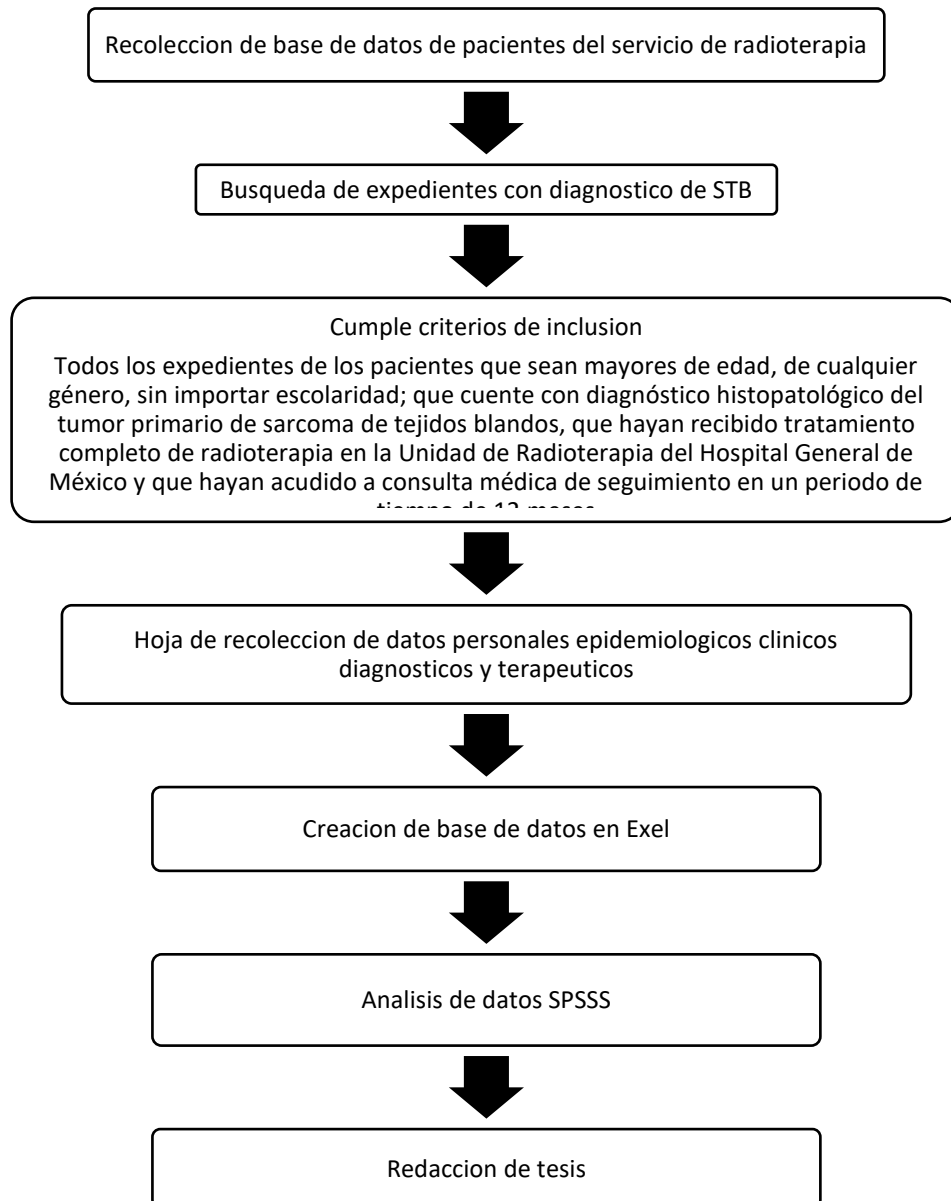


<b>Recurrencia a distancia</b>	Cáncer recurrente es el que reaparece luego de un período de tiempo durante el cual no puede ser detectado en la misma localización anatómica regional, <b>valorado por imagen o por RHP.</b>	Cualitativa: nominal	Presente/ausente	0: Ausente 1: Presente
<b>Tiempo de recurrencia</b>	Tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la recurrencia de la enfermedad	Cuantitativa : Continua	Meses	Número

#### Procedimiento

Estudio descriptivo, transversal, observacional y retrolectivo, de expedientes de personas mayores de 18 años y menores a 100 años que cuenten con el diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos corroborado por reporte histopatológico del tumor primario, que hayan recibido tratamiento quirúrgico y tratamiento con radioterapia completa en la Unidad de Oncología del Hospital General de México y que cuenten con consulta médica de seguimiento en un periodo de tiempo de mayor o igual a 12 meses, durante el periodo de 01 de enero 2016 al 31 de diciembre del 2020. Se buscarán y recopilarán todos los expedientes clínicos y los expedientes del sistema digital del programa de planeación Eclipse. V.13.5, se utilizará la hoja de datos (Anexo 1) para recabar las variables del estudio y generar la base de datos al ingresarlos en el programa estadístico SPSS. V.25, considerando los criterios de inclusión y exclusión descritos. El registro de la recurrencia locorregional se hará con reporte de estudio de imagen y/o reporte histopatológico. El registro de la toxicidad se documentará con la nota clínica de la consulta médica con la evaluación de la RTOG reportada para efectos agudos y la de RTOG/EORTC, Sterns Scale

Edema para los efectos crónicos. Finalmente; se redactará la tesis para fines de investigación y de obtención de título de especialidad.



### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias simples y porcentajes, se presentarán en tablas de distribución de frecuencia. Las variables cuantitativas de acuerdo con su distribución se expresarán en media y desviación estándar, en caso de cumplir el supuesto de normalidad, o en caso contrario en mediana y rango intercuartil. Se empleará el paquete estadístico SPSS statistics versión 19. Se representarán los mismos en tablas estadísticas y graficas para luego ser discutidos y analizados con el asesor de tesis y así elaborar las conclusiones respectivas.

### Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Búsqueda de información y revisión de la literatura.	XXXX				
Elaboración del protocolo	XXXX				
Revisión por Comité de Evaluación de protocolos de investigación de médicos residentes.		XXXX			
Segunda revisión por Comité de Evaluación de protocolos de investigación de médicos residentes.			XXXX		
Tercera revisión por Comité de Evaluación de protocolos de investigación de médicos residentes.			XXXX		
Colecta de datos de variables.			XXXX		
Análisis de Datos.				XXXX	
Presentación de resultados y conclusiones.				XXXX	XXXX

## **Aspectos éticos y de bioseguridad**

Investigación sin riesgo es un estudio basado en la recolección de registros de pacientes que acudieron al servicio de radioterapia para solicitar valoración de tratamiento y el cual se brindó por ser candidatos. Se llevará a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen toda investigación teniendo como principal exponente la declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica y la ley general de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. Se realizará de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos (Título segundo Capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado). Por el tipo de estudio no será necesario solicitar a los pacientes consentimientos informados para obtener y analizar la información requerida. Dicha información se manejará con estricta confidencialidad.

Este estudio no presenta conflicto de intereses de ningún tipo.

## **Relevancia y expectativas**

Con esta investigación se pretende ampliar el conocimiento sobre esta neoplasia, que, al ser limitada, la relevancia de este trabajo aumenta. Las expectativas de este trabajo son poder describir las características epidemiológicas, histológicas y de recurrencia en la población que ya recibió un tratamiento de radioterapia; con el fin de servir como guía para investigaciones futuras, que puedan mejorar los resultados terapéuticos y así aumentar el beneficio del paciente.

## **Recursos disponibles (humanos, materiales y financieros)**

Se utilizarán los recursos humanos y materiales ya existentes en el Hospital; no se solicitarán recursos financieros extras.

**Investigador principal:** realizará la búsqueda de todos los expedientes; aplicando los criterios de inclusión y exclusión, recabará y generará una base de datos; posteriormente realizará el análisis de la información y redactará el reporte final.

**Asesor:** apoyará en la recolección y análisis de datos. Participará de manera activa en la redacción de las conclusiones.

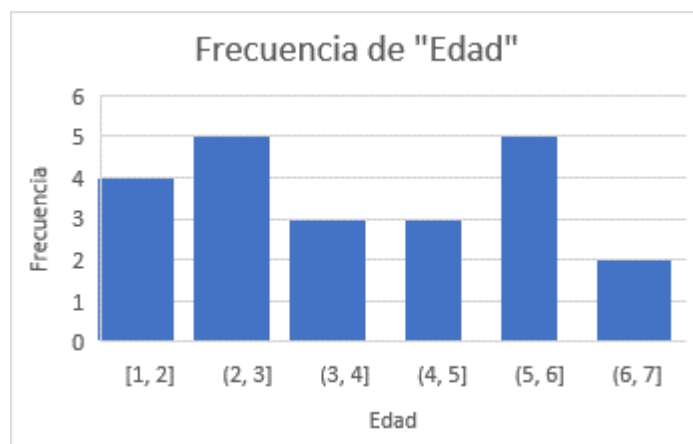
## Recursos necesarios

No se requerirán de recursos extras, además de los ya mencionados disponibles en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

## Resultados

Se revisaron 201 expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado por reporte de histopatología de sarcoma de tejidos blandos, atendidos en el servicio de Radio oncología del Hospital General de México "Eduardo Liceaga" desde enero de 2016 a diciembre de 2021. En total se obtuvieron 90 expedientes elegibles de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. De los 111 excluidos, 60 tuvieron un seguimiento incompleto, 32 no se encontró expediente físico y los 19 restantes no contaban con diagnóstico de sarcoma uterino. La búsqueda se realizó de manera retrospectiva y se incluyó a aquellos con un seguimiento mínimo de 12 meses; el cual se consideró desde el final del tratamiento hasta la fecha de última evaluación. encontrándonos con una media de seguimiento de 28 meses y una mediana de 24 meses con un rango de 3-73 meses.

Se analizaron las características demográficas de los 90 casos; en la relación al género genético, hubo un mayor caso en hombres que en mujeres, con una relación de H>M 1.25 (55.5% fueron hombres y el 44,4% fueron mujeres). La edad media al momento del diagnóstico fue de 49 años con un rango de edad al diagnóstico de (18-88 años). El tiempo de evolución entre los casos reportados fue muy variable, por lo que se agrupo aquellos con un tiempo de evolución 5 años (82.2% de los casos) y mayor a 5 años (17.7%) con un rango de 3 meses – 30 años.

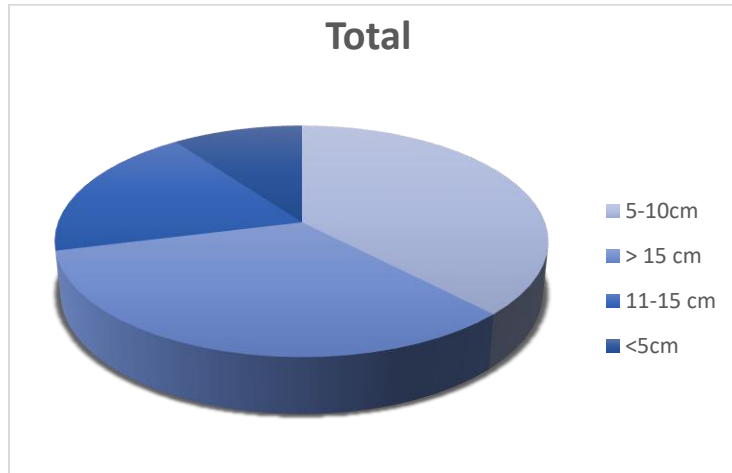


En cuanto al tipo histológico, se documentaron 11 estirpes diferentes, siendo más frecuente el subtipo liposarcoma en un 40%, seguido de leiomioma en un 13%. Con relación a la localización anatómica más afectada se documentó que es más frecuente en extremidad inferior (41%), retroperitoneo/abdomen (24%) y tórax en un 13%.

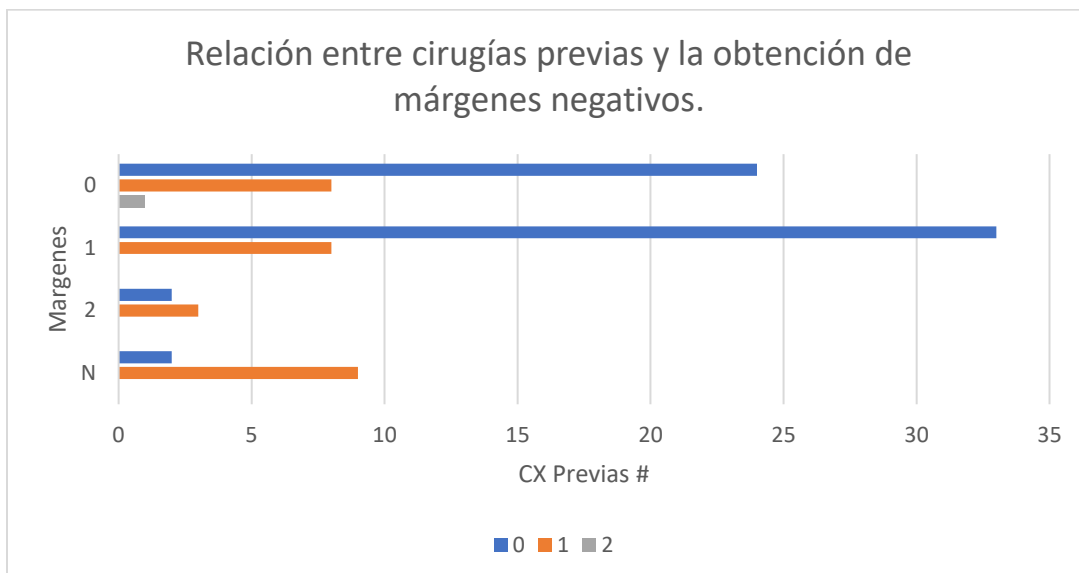
<b>Histopatología</b>	<b>Casos</b>
Liposarcoma	36
Leiomioma	12
Dermatofibrosarcoma	8
Sarcoma sinovial	7
Condrosarcoma	7
Sarcoma fuso celular	6
Sarcoma Fibromixóide	6
Sarcoma neurogénico/osteogénico	5
Sarcoma mi fibroblástico	2
Schwannoma	1
<b>Total general</b>	<b>90</b>

<b>Localización</b>	<b>Casos</b>
Extremidad Inferior	37
Retroperitoneo	22
Cabeza/cuello	12
Tórax	10
Extremidad Superior	8
Pelvis	1
<b>Total general</b>	<b>90</b>

Dentro de las características de esta patología es importante señalar el tamaño tumoral encontrándose que en nuestra población se encuentra en un 38% entre 5-10cm, seguido con un 33% de > de 15cm; con un rango de < 1cm - >30cm en sus ejes máximos.



El 100% de los pacientes de esta cohorte fueron tratados con cirugía – radioterapia, en sus diferentes modalidades. Con relación al tratamiento quirúrgico; casi la mitad de los casos (42.2%) fueron intervenidos quirúrgicamente más de una vez; y el 23% fueron operados fuera de la unidad, de los cuales 61 casos (68%) fueron tratados con resección oncológica. De los cuales se reporta la obtención de márgenes negativos solo en un 37% de los casos, favoreciendo a aquellos que no se habían sometido a una cirugía previamente.





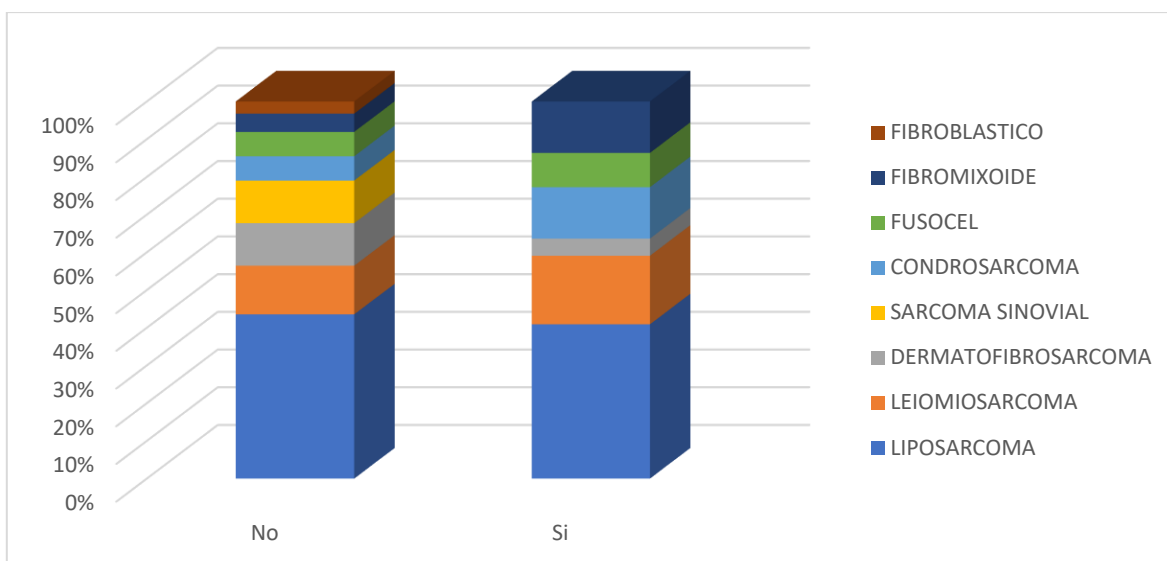
Por parte del tratamiento con radioterapia externa el cual se dio de manera neoadyuvante en 10 %, adyuvante 86% y paliativo en 4%; con un promedio de dosis de 60 Gy, con un rango de 30 Gy hasta 70 Gy, en esquemas de 1.8-3 Gy por fracción; utilizándose técnica conformal en su mayoría (64%). La técnica de radioterapia más utilizada fue 3DCRT en 54 (64%) pacientes, seguido de IMRT en 27 (30%) de los casos, resto fueron tratados con algún otro tipo de técnica. El tiempo transcurrido entre la fecha del tratamiento quirúrgico y el inicio de la radioterapia fue en promedio de 3.6 meses con una mediana de 2.76 meses, con rangos de 0.7 -15 meses.

El objetivo principal de esta investigación es conocer la frecuencia de la recurrencia de esta enfermedad en los pacientes que fueron tratados con cirugía y radioterapia; la recurrencia fue definida con uno de los siguientes eventos: local (sitio anatómico donde previamente se encontraba el tumor) o distancia (progresión de la enfermedad a un sitio anatómicamente distinto al que se dio tratamiento).

El Intervalo libre de recurrencia se midió desde la fecha de término del tratamiento combinado hasta la confirmación de recurrencia. Del total de los casos analizados, se reporta una recurrencia del 30% (27/90 casos), donde el 81% lo hizo de manera local (22 casos) y 19% a distancia, siendo el pulmón el sitio más frecuente. En los pacientes con subtipo histológico de liposarcoma se observaron 9 eventos de recurrencia (33%), correspondiendo con una media de tiempo libre de recurrencia de 25 meses.

Recurrencia:	Histopatología	
	LIPOSARCOMA	LEIOMIOSARCOMA
No	27	8
Si	9	4
<b>Total de casos</b>	<b>36</b>	<b>12</b>

El análisis de la recurrencia por tipo histopatológico y localización se describen en la siguiente tabla.



La toxicidad aguda y crónica fueron reportados de acuerdo a la escala CTCAE v5.0 propuesta por National Cancer Institute. Solo se documentaron aquellas relacionadas directamente con el tratamiento con radioterapia. La toxicidad aguda fue definida como los efectos adversos registrados en el paciente desde el primer día de tratamiento con radioterapia externa hasta 3 meses después. La más comúnmente reportados fueron de grado 1-2 (eritema, edema) en piel en 76 casos (84%).

Solamente 3 (3.3%) pacientes reportaron toxicidad aguda grado 3 en piel (edema grave y descamación), que solo requirió manejo farmacológico para aliviar la sintomatología, la totalidad de estos casos fueron en extremidad inferior.

Para la toxicidad crónica (síntomas relacionados al tratamiento con radioterapia en un intervalo de tiempo de >6 meses, desde el inicio de tratamiento hasta el último seguimiento) solo se documentaron cambios grado 1 con fibrosis leve (38% casos) y en un 2% grado 2 limitación de la movilidad; sin embargo, la mayoría de los pacientes se reportó con una adecuada respuesta al tratamiento.

## Discusión

En nuestro conocimiento esta investigación es la primera realizada en nuestra institución en la última década de esta neoplasia; la cual a sido exitosamente finalizada y nos muestra respuestas claves que pueden ayudarnos en el conocimiento de la frecuencia y las características demográficas.

Esta investigación es positiva, con similar supervivencia libre de recurrencia en 2 años de seguimiento, sin embargo, es evidente la falta de información y seguimiento, para obtener valores a un largo plazo.

En nuestra casuística, la mayor incidencia se observó en el sexo masculino, principalmente en la década de los 40 años, a diferencia de la previamente reportada (hace 10 años en este mismo hospital), es notable que la presentación es una década previa al resto de la población extranjera.

Los sarcomas pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo siendo las extremidades inferiores las más frecuentes, en nuestra población el muslo sería el sitio más frecuente, correlacionándose con el 40% reportado por otras instituciones. Sin embargo, vimos una varianza entre la frecuencia de afección en retroperitoneo, ya que en nuestra población se reporta hasta en un 24, posicionándolo en segundo lugar de afección.

Se encuentran reconocidos cerca de >80 subtipos histológicos, de los cuales solamente 11 estirpes fueron encontradas en nuestra población, siendo el liposarcoma en sus distintas variedades la histología más común, coincidiendo con el resto de la literatura, es notorio que una estirpe como el dermatofibrosarcoma protuberans, el cual es reportado con baja incidencia en las series extranjeras, en nuestra población tiene una alta presentación, sobre todo en extremidades superiores.

La clasificación de los sarcomas por parte de patología es clave para fines diagnósticos que afecta directamente la toma de decisiones, debe determinarse distintos factores, como los son la estirpe, tamaño, diferenciación, grado histológico, y profundidad, ya que son factores pronóstico determinantes que se relacionan con la elección terapéutica; sin embargo en nuestra búsqueda fue muy notorio la falta de apego de estandarización para la descripción y reporte de las muestras tomadas por biopsias o de las piezas quirúrgicas, por lo cual se genera un hueco en esta investigación, ya que más del 60% de esa valiosa información, se encontraba ausente, que se puede deber a múltiples factores, siendo la falta de recursos económicos el principal de estos.

Antes de iniciar algún esquema de tratamiento, todos los pacientes deberían ser evaluados y manejados por un equipo multidisciplinario, con una extensa experiencia en el tratamiento de STB. Se ha descrito que hasta el 50% de los pacientes tratados en centros de atención de bajo volumen (<100 casos por año) son tratados sin apego a las guías diagnósticas y terapéuticas, lo que se asocia a un incremento en el riesgo de la recaída local y menor supervivencia específica respecto al cáncer.

En nuestra investigación un gran número de pacientes fueron intervenidos en distintas ocasiones en centros no oncológicos, lo que solamente retraso el tratamiento adecuado y aumento la morbilidad, dándole a un riesgo adicional a un pobre control local.

Actualmente existe un movimiento para centralizar el tratamiento a instituciones con equipos multidisciplinarios experimentados, ya que existe una relación entre el manejo terapéutico en hospitales con mayor volumen de pacientes y los mejores resultados de los pacientes a corto y largo plazo.

El control local se refiere al enfoque del tratamiento al sitio de la enfermedad, mejorar este parámetro se ha demostrado el aumento de la sobrevida de estos pacientes, tratando así de eliminar la morbilidad asociada a los tratamientos.

Este se consigue mediante resección quirúrgica con amplios márgenes y la adición de radioterapia, para el manejo de los tumores grande o altamente invasivos. En nuestra experiencia la implementación de la terapia combinada da excelentes porcentajes de control local. La resección quirúrgica se llevo a cabo en toda esta cohorte, presentado márgenes negativos en más del 30% de la población, sin embargo, la obtención de márgenes R1 es altamente recomendable.

El tiempo en el que se administra la radioterapia es aun altamente debatible, ambos esquemas (neoadyuvante o adyuvante) continúan siendo analizados. En nuestra institución se observa una inclinación más fuerte hacia la adyuvancia con radioterapia, en muchas ocasiones es debido a que los pacientes fueron tratados quirúrgicamente fuera de nuestra unidad hospitalaria.

En un estudio aleatorizado de cerca de 200 pacientes, que recibieron radioterapia neoadyuvante tuvieron un aumento en la complicación de las heridas comparado con aquellos que recibieron radioterapia posoperatoria, sin embargo, se tendría que realizar un estudio enfocado en esta incógnita, ya que, hasta lo aquí reportado, nuestra población, presenta una porcentaje muy bajo o nulo de complicación de heridas posquirúrgicas, como lo es en otros estudios donde los porcentajes van del 36 -42%.

Así mismo, solo se han reportado dos estudios de impacto acerca de la toxicidad reportada en los pacientes, tratados con radioterapia con las distintas modalidades como el IMRT y 3DCRT. Alektiar et al (+) el 12% de los casos tuvieron edema

moderado, el 4.9% presento fractura ósea y el 17.1% presento fibrosis moderada, en el análisis de nuestra población encontramos que difieren/confirma con la evidencia reportada.

La historia natural de la enfermedad es que ocurra una recurrencia local en el sitio inicial de la afectación, siendo así las recurrencias más altas para el retroperitoneo con al menos el 50% a 10 años, las cifras en nuestro hospital son muy similares, sin embargo, se tendría que hacer un estudio a largo plazo para compararlo de manera efectiva con lo reportado. Las recurrencias locorregional o a distancia ocurren aproximadamente en el 30% de los pacientes, siendo nuestra recopilación de datos similar a la reportada en las evidencias actuales.

## Conclusiones

Los desafíos principales continúan, sobre todo en el manejo de los sarcomas que han sido sometidos a un tratamiento quirúrgico y presentan márgenes positivos, ya que como vimos estos pacientes tienen una recurrencia local mucho más alta.

En estos casos entregar una dosis más alta de radiación para compensar la positividad de los márgenes, representa un desafío importante, hasta el momento tecnologías como la terapia conformal y la IMRT, han mostrado buenos desafíos, así como en aquellos pacientes en los que la dosis por fracción aumento, no represento un aumento en la toxicidad, haciendo de estos esquemas viables para su uso rutinario.

En general, muestra una toxicidad aceptable, mejora la calidad de vida y ofrece buenas tasas de control. En nuestra serie se obtuvo un 70% del control y una toxicidad aguda y crónica aceptable.

En general, el conocimiento y la comprensión del sarcoma de tejidos blandos ha mejorado notablemente en los últimos 20 años, pero aún quedan desafíos reales; las ganancias han sido muy pequeñas.

## Referencias

- (1) Naghavi AO, Yang GQ, Latifi K, Gillies R, McLeod H, Harrison LB. The Future of Radiation Oncology in Soft Tissue Sarcoma. *Cancer Control*. 2018;25(1):1073274818815504.
- (2) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34
- (3) Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2021;113(2):70-84.
- (4) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls)
- (5) Rizo et al. Registro Hospitalario. Compendio de Cancer 2000-2004. *Cancerologia* 2007;2, 203:-287.
- (6) Flores Vazquez F, Lujan Castilla P, Bautista HG, Lara Gutierrez C, Martinez MR, et al. Sarcoma de Tejidos Blandos en Adultos. Experiencia en el Hospital General de Mexico. *Revista del Hosp General de Mexico* 2004; 67:3; 135-139.
- (7) Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, et al. Survival impact of surgical management in reference centers for retroperitoneal sarcoma: a nationwide study of FSG-GETO and NETSARC. *J Clin Oncol* 2018;36(15\_suppl):11568
- (8) Blay JY, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Annals of Oncology*. 2017;28(11):2852–9.
- (9) Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(3):200-229.
- (10) Crompton JG, Ogura K, Bernthal NM, Kawai A, Eilber FC. Local Control of Soft Tissue and Bone Sarcomas. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):111-117
- (11) Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, et al. Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS): a report on 1007 patients from the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg* 2016; 263(5):1002–9.

- (12) Nathenson MJ, Barysaukas CM, Nathenson RA, et al. Surgical resection for recurrent retroperitoneal leiomyosarcoma and liposarcoma. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):203.
- (13) Bonvalot S, Levy A, Terrier P, et al. Primary extremity soft tissue sarcomas: does local control impact survival? *Ann Surg Oncol* 2017;24(1):194–201.
- (14) Almond LM, Gronchi A, Strauss D, et al. Neoadjuvant and adjuvant strategies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(5):571–9.
- (15) Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, Hasenhütl S, Pratschke S, Kirschneck M, et al. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2018;25(3):754-767.
- (16) Haas RLM, Bonvalot S, Miceli R, Strauss DC, Swallow CJ, Hohenberger P, et al. Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: A report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Cancer*. 2019;125(8):1290–300.
- (17) Raut CP, Callegaro D, Miceli R, Barretta F, Rutkowski P, Blay JY, et al. Predicting Survival in Patients Undergoing Resection for Locally Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: A Study and Novel Nomogram from TARPSWG. *Clin Cancer Res*. 2019;25(8):2664-2671.
- (18) Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, Kane JM, Li XA, Lucas D, et al. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(20):2231-8.
- (19) Montero A, Nuñez M, Nuñez N, Hernando O, Vicente E, Ciervide R, et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcomas: Radiotherapy experience from a tertiary cancer center and review of current evidence. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2020;25(4):643-655.
- (20) Gobo Silva ML, Lopes de Mello CA, Aguiar Junior S, D’Almeida Costa F, Stevanato Filho PR, Santoro Bezerra T, et al. Neoadjuvant hypofractionated radiotherapy and chemotherapy for extremity soft tissue sarcomas: Safety, feasibility, and early oncologic outcomes of a phase 2 trial. *Radiother Oncol*. 2021;159:161-167.



(21) Spalek MJ, Rutkowski P. Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak: Hypofractionated Radiotherapy in Soft Tissue Sarcomas as a Valuable Option in the Environment of Limited Medical Resources and Demands for Increased Protection of Patients. *Front Oncol.* 2020;10:993.

(22) Turgeon MK, Cardona K. Soft Tissue Tumors of the Abdomen and Retroperitoneum. *Surg Clin North Am* 2020;100(3):649–67.

**Anexo 1**

**“Frecuencia de recurrencia locorregional de los sarcomas retroperitoneales  
tratados con radioterapia”**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**A. DATOS GENERALES:**

Número de Expediente Interno: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_  
Estado civil: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_ Número de Expediente del  
paciente: \_\_\_\_\_  
Diagnóstico del  
paciente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**B. CONFIRMACIÓN HISTOPATOLOGICA DE SARCOMA RETROPERITONEAL:**

Si:  No:  Fecha confirmación: \_\_\_\_\_  
Método de biopsia: incisional:  excisional:   
Subtipo histológico: \_\_\_\_\_  
Grado histológico: \_\_\_\_\_

**C. ABORDAJE TERAPÉUTICO:**

Abordaje quirúrgico: Si:  No:  Fecha: \_\_\_\_\_ Márgenes: R0:  R1:  
 R2:   
Radioterapia: Si:  No:  Fecha: \_\_\_\_\_ Modalidad: Adyuvante:  
 Neoadyuvante:   
Técnica: 3D:  IMRT:  VMAT:  OTRA:   
Esquema: \_\_\_\_\_ Finalizó: si:  no:  porque:  
\_\_\_\_\_

**D. SEGUIMIENTO:**

Acudió a cita de seguimiento: Si:  No:   
Realizó estudio de imagen: Si:  No:  Cuánto tiempo después de terminar la  
RT: \_\_\_\_\_  
Se documentó recurrencia: Si:  No:  Locorregional: \_\_\_\_\_  
Distancia: \_\_\_\_\_  
Cuánto tiempo después de terminar la RT: \_\_\_\_\_

**E. TOXICIDADES**

Acudió a cita de durante el tratamiento: Si:  No:   
Presentó toxicidades agudas: Si:  No:  cuál y qué grado:  
\_\_\_\_\_  
Acudió a cita al finalizar el tratamiento: Si:  No:   
Presentó toxicidades crónicas: Si:  No:  cuál y qué grado:  
\_\_\_\_\_

Quién llena la hoja de datos: \_\_\_\_\_  
Observaciones y plan de  
trabajo: \_\_\_\_\_

# Anexos

<b>Table 1. Late Radiation Toxicity Grading</b>					
Grade					
Late Radiation Toxicity	0	1	2	3	4
<b>RTOG/EORTC Criteria</b>					
Subcutaneous tissue (subcutaneous fibrosis)	None	Slight fibrosis; subcutaneous fat loss	Moderate fibrosis; slight field contracture	Severe fibrosis; field contracture > 10%	Necrosis
Joint (joint stiffness)	None	Mild stiffness; slight range of motion loss	Moderate stiffness, pain, range of motion loss	Severe stiffness, pain, range of motion loss	Necrosis; complete fixation
<b>Stern's scale</b>					
Edema	None	Mild, but definite, swelling	Moderate	Severe (considerable) swelling	Very severe (skin shiny and tight with or without skin cracking)
Abbreviations: EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.					

Table 1. RTOG acute radiation morbidity scoring criteria

Organ Tissue	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
Skin	No change over baseline	Follicular, faint or dull erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
Mucous membrane	No change over baseline	Injection/may experience mild pain not requiring analgesic	Patchy mucositis that may produce an inflammatory serosanguinous discharge/may experience moderate pain requiring analgesia	Confluent fibrinous mucositis/may include severe pain requiring narcotic	Ulceration, hemorrhage or necrosis
Eye	No change	Mild conjunctivitis with or without scleral injection/increased tearing	Moderate conjunctivitis with or without keratitis requiring steroids &/or antibiotics/dry eye requiring artificial tears/iritis with photophobia	Severe keratitis with corneal ulceration/objective decrease in visual acuity or in visual fields/acute glaucoma/panophthalmitis	Loss of vision (unilateral or bilateral)
Ear	No change over baseline	Mild external otitis with erythema, pruritis, secondary to dry desquamation not requiring medication. Audiogram unchanged from baseline	Moderate external otitis requiring topical medication/serous otitis media/hypacusis on testing only	Severe external otitis with discharge or moist desquamation/symptomatic hypoacusis/tinnitus, not drug related	Deafness
Salivary gland	No change over baseline	Mild mouth dryness/slightly thickened saliva/may have slightly altered taste such as metallic taste/these changes not reflected in alteration in baseline feeding behavior, such as increased use of liquids with meals	Moderate to complete dryness/thick, sticky saliva/markedly altered taste	—	Acute salivary gland necrosis
Pharynx & esophagus	No change over baseline	Mild dysphagia or odynophagia/may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics/may require soft diet	Moderate dysphagia or odynophagia/may require narcotic analgesics/may require puree or liquid diet	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss > 15% from pretreatment baseline) requiring N-G feeding tube, i.v. fluids or hyperalimentation	Complete obstruction, ulceration, perforation, fistula
Larynx	No change over baseline	Mild or intermittent hoarseness/cough not requiring antitussive/erythema of mucosa	Persistent hoarseness but able to vocalize/referred ear pain, sore throat, patchy fibrinous exudate or mild arytenoid edema not requiring narcotic/cough requiring antitussive	Whispered speech, throat pain or referred ear pain requiring narcotic/confluent fibrinous exudate, marked arytenoid edema	Marked dyspnea, stridor or hemoptysis with tracheostomy or intubation necessary
Upper G.I.	No change	Anorexia with < -5% weight loss from pretreatment baseline/nausea not requiring antiemetics/abdominal discomfort not requiring parasympatholytic drugs or analgesics	Anorexia with < -15% weight loss from pretreatment baseline/nausea &/or vomiting requiring antiemetics/abdominal pain requiring analgesics	Anorexia with > 15% wt loss from pretreatment baseline or requiring N-G tube or parenteral support. Nausea &/or vomiting requiring tube or parenteral support/abdominal pain, severe despite medication/hematemesis or	Ileus, subacute or acute obstruction, perforation, GI bleeding requiring transfusion/abdominal pain requiring tube decompression or bowel diversion

Lower G.I. including pelvis	No change	Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication/rectal discomfort not requiring analgesics	Diarrhea requiring parasympatholytic drugs (e.g., Lomotil)/mucous discharge not necessitating sanitary pads/rectal or abdominal pain requiring analgesics	Diarrhea requiring parenteral support/severe mucous or blood discharge necessitating sanitary pads/abdominal distention (flat plate radiograph demonstrates distended bowel loops)	melena/abdominal distention (flat plate radiograph demonstrates distended bowel loops)	Acute or subacute obstruction, fistula or perforation; GI bleeding requiring transfusion; abdominal pain or tenesmus requiring tube decompression or bowel diversion
Lung	No change	Mild symptoms of dry cough or dyspnea on exertion	Persistent cough requiring narcotic, antitussive agents/dyspnea with minimal effort but not at rest	Severe cough unresponsive to narcotic antitussive agent or dyspnea at rest/clinical or radiological evidence of acute pneumonia/intermittent oxygen or steroids may be required		Severe respiratory insufficiency/continuous oxygen or assisted ventilation
Genitourinary	No change	Frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit/dysuria, urgency not requiring medication	Frequency of urination or nocturia that is less frequent than every hour. Dysuria, urgency, bladder spasm requiring local anesthetic (e.g., Pyridium)	Frequency with urgency and nocturia hourly or more frequently/dysuria, pelvic pain or bladder spasm requiring regular, frequent narcotic/gross hematuria with/without clot passage		Hematuria requiring transfusion/acute bladder obstruction not secondary to clot passage, ulceration, or necrosis
Heart	No change over baseline	Asymptomatic but objective evidence of EKG changes or pericardial abnormalities without evidence of other heart disease	Symptomatic with EKG changes and radiological findings of congestive heart failure or pericardial disease/no specific treatment required	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease responding to therapy		Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease, arrhythmias not responsive to nonsurgical measures
CNS	No change	Fully functional status (i.e., able to work) with minor neurological findings, no medication needed	Neurological findings present sufficient to require home care/nursing assistance may be required/medications including steroids/antiseizure agents may be required	Neurological findings requiring hospitalization for initial management		Serious neurological impairment that includes paralysis, coma, or seizures > 3 per week despite medication/hospitalization required
Hematologic WBC (×1000)	= > 4.0	3.0–< 4.0	2.0–< 3.0	1.0 < 2.0	< 1.0	
Platelets (×1000)	> 100	75–< 100	50–< 75	25–< 50	< 25 or spontaneous bleeding	
Neutrophils (×1000)	= > 1.9	1.5–< 1.9	1.0–< 1.5	0.5–< 1.0	< 0.5 or sepsis	
Hemoglobin (GM %)	> 11	11–9.5	< 9.5–7.5	< 7.5–5.0	—	
Hematocrit (%)	= > 32	28–< 32	< 28	Packed cell transfusion required	—	

Guidelines: The acute morbidity criteria are used to score/grade toxicity from radiation therapy. The criteria are relevant from day 1, the commencement of therapy, through day 90. Hereafter, the EORTC/CTOG Criteria of Late Effects are to be utilized.

The evaluator must attempt to discriminate between disease and treatment related signs and symptoms.

An accurate baseline evaluation prior to commencement of therapy is necessary.

All toxicities Grade 3, 4 or 5\* must be verified by the Principal Investigator.

\* Any toxicity which caused death is Graded 5.

Table 2. RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring scheme

Organ Tissue	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Skin	None	Slight atrophy; pigmentation change; some hair loss	Patch atrophy; moderate telangiectasia; total hair loss	Marked atrophy; gross telangiectasia	Ulceration
Subcutaneous tissue	None	Slight induration (fibrosis) and loss or subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic; slight field contracture; < 10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue; field contracture > 10% linear measurement	Necrosis
Mucous membrane	None	Slight atrophy and dryness	Moderate atrophy and telangiectasia; little mucous	Marked atrophy with complete dryness	Ulceration
Salivary glands	None	Slight dryness of mouth; good response on stimulation	Moderate dryness of mouth; poor response on stimulation	Severe telangiectasia	Fibrosis
Spinal cord	None	Mild L'Hermitte's syndrome	Severe L'Hermitte's syndrome	Complete dryness of mouth; no response on stimulation	Mono, para quadraplegia
Brain	None	Mild headache; slight lethargy	Moderate headache Great lethargy	Objective neurological findings at or below cord level treated	Seizures or paralysis Coma
Eye	None	Asymptomatic cataract Minor corneal ulceration or keratitis	Symptomatic cataract Moderate corneal ulceration; minor retinopathy or glaucoma	Severe headaches; severe CNS dysfunction (partial loss of power or dyskinesia)	Panopthalmitis/Blindness
Larynx	None	Hoarseness; slight arytenoid edema	Moderate arytenoid edema; chondritis	Severe keratitis; severe retinopathy or detachment	Necrosis
Lung	None	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough) Slight radiographic appearances	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough) Low grade fever; patchy radiographic appearances	Severe glaucoma Severe edema; severe chondritis	Severe respiratory insufficiency/Continuous O <sub>2</sub> / Assisted ventilation
Heart	None	Asymptomatic or mild symptoms; transient T wave inversion & ST changes; sinus tachychardia > 110 (at rest)	Moderate angina on effort Mild pericarditis; normal heart size; persistent abnormal T wave and ST changes; low ORS	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis Dense radiographic changes	Tamponade/Severe heart failure/Severe constrictive pericarditis
				Severe angina; pericardial effusion; constrictive pericarditis; moderate heart failure; cardiac enlargement; EKG abnormalities	

Esophagus	None	Mild fibrosis; slight difficulty in swallowing solids; no pain on swallowing	Unable to take solid food normally; swallowing semisolid food; dilatation may be indicated	Severe fibrosis; able to swallow only liquids; may have pain on swallowing; dilatation required	Necrosis/Perforation Fistula
Small/Large intestine	None	Mild diarrhea; mild cramping; bowel movement 5 times daily; slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic; bowel movement > 5 times daily; excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding, requiring surgery	Necrosis/Perforation Fistula
Liver	None	Mild lassitude; nausea, dyspepsia; slightly abnormal liver function	Moderate symptoms; some abnormal liver function tests; serum albumin normal	Disabling hepatic insufficiency; liver function tests grossly abnormal; low albumin; edema or ascites	Necrosis/Hepatic coma or encephalopathy
Kidney	None	Transient albuminuria; no hypertension; mild impairment of renal function; urea 25–35 mg %; creatinine 1.5–2.0 mg %; creatinine clearance > 75%	Persistent moderate albuminuria (2+); mild hypertension; no related anemia; moderate impairment of renal function Urea > 36–60 mg %; creatinine clearance (50–74%)	Severe albuminuria; severe hypertension; persistent anemia (< 10 g %); severe renal failure; urea > 60 mg %; creatine > 4.0 mg %; creatinine clearance < 50%	Malignant hypertension Uremic coma Urea > 100%
Bladder	None	Slight epithelial atrophy; minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Moderate frequency; generalized telangiectasia; intermittent macroscopic hematuria	Severe frequency & dysuria; severe telangiectasia (often macroscopic hematuria); frequent hematuria; reduction in bladder capacity (< 150 cc)	Necrosis/Contracted bladder (capacity < 100 cc) Severe hemorrhagic cystitis
Bone	None	Asymptomatic; no growth retardation; reduced bone density	Moderate pain or tenderness; growth retardation; irregular bone sclerosis	Severe pain or tenderness; complete arrest of bone growth; dense bone sclerosis	Necrosis/Spontaneous fracture
Joint	None	Mild joint stiffness; slight limitation of movement	Moderate stiffness; intermittent or moderate joint pain; moderate limitation of movement	Severe joint stiffness; pain with severe limitation of movement	Necrosis/Complete fixation