

Rabdo I
Protocolo AHOPCA para el Rabdomiosarcoma
Febrero, 2001.

Coordinador

Dr. Federico Antillón K.
e-mail: fantillo@infovia.com.gt

Países participantes:

| | |
|--------------------|--|
| El Salvador | Dr. Miguel Bonilla Dr. Nelson Moreno |
| Honduras | Dr. Rene Stefan Dr. Armando Peña Dra. Ligia Fu |
| Nicaragua | Dr. Fulgencio Baez |
| Costa Rica | Dr. Jose Barrantes |
| Guatemala | Dra. Patricia Valverde Dra. Sandra Luna |
| Panamá | Dra. María Ahchu |

Tabla de contenido

| | | |
|-----|---|------------|
| 0.0 | Criterios de elegibilidad | pág. 3 |
| 1.0 | Objetivos del estudio | pág. 4 |
| 2.0 | Bases conceptuales | pág. 4-5 |
| 3.0 | Clasificación del riesgo | pág. 5-7 |
| 4.0 | Plan de tratamiento | pág. 7-10 |
| | 4.1 Bajo riesgo | pág. 7-8 |
| | 4.2 Riesgo alto e intermedio | pág. 8-10 |
| | 4.3 Profilaxia trimetropin | pág. 10 |
| | 4.4 Profilaxia SNC | pág. 10 |
| 5.0 | Criterios de Radioterapia | pág. 10-11 |
| 6.0 | Guías de Cirugía | pág. 12-14 |
| 7.0 | Criterios patológicos | pág. 14 |
| 8.0 | Referencias | pág. 15 |
| | Apendice 1; estudios mínimos al diagnóstico pacientes de bajo riesgo | pág. 16 |
| | Apendice 2; estudios mínimos al diagnóstico pacientes de riesgo intermedio y alto | pág. 17 |

0.0 Criterios de elegibilidad:

Sí No

 Diagnóstico de rabdomiosarcoma comprobado por patología Estudios de estadiaje completos (apendice 1 o 2) No quimoterapia previa excepto esteroides o radioterapia Edad menor de 18 años Consentimiento y petitorio de tratamiento firmado (a criterio de cada país) Examen del embarazo (-) en pacientes femeninos mayores de 12 años

Firma del Médico

Fecha

Mandar por e-mail al coordinador.

1.0 Objetivos del estudio

El objetivo principal de este protocolo es el de mejorar la tasa de curación de los pacientes pediátricos menores de 18 años con rhabdomyosarcoma en la región Centroamericana. Los objetivos específicos son los siguientes:

1.1 Objetivos terapéuticos

1.1.1 Estimar la supervivencia global y supervivencia libre de eventos en pacientes de acuerdo a tratamiento basado en categorías de riesgo.

1.2 Objetivos biológicos

1.2.1 Determinar las características clínicas, de extensión, y patológicas de los pacientes al momento del diagnóstico.

2.0 Bases Conceptuales del protocolo.

El rhabdomyosarcoma (RMS) es un tumor maligno que se origina del mesenquima embrionario con potencial de diferenciarse en músculo estriado, es el más común de los tumores de tejidos blandos, presentándose aproximadamente 250 casos nuevos por año en los Estados Unidos.¹⁰ El RMS puede ocurrir en cualquier sitio. Los signos, síntomas y el pronóstico dependen de la localización, extensión de la enfermedad, histología, y tipo de tratamiento.¹¹ Durante la década de los 60, menos de un tercio de los pacientes con RMS se curaban después de tratamiento local (cirugía y/o radioterapia). A medida que se introdujo la quimioterapia y se refinaron los protocolos, las drogas citotóxicas han sido muy efectivas en eliminar las micrometástasis y en mejorar el control local, por lo que la necesidad de cirugía agresiva y de radioterapia de grandes volúmenes ha disminuido.

El enfoque multidisciplinar adoptado en estudios conjuntos durante las últimas tres décadas ha permitido un mejor conocimiento biológico de esta entidad maligna, estableciendo pautas terapéuticas que permiten la curación de la mayoría de los pacientes afectados.¹ El "Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies" (IRS), que está en su quinta generación de estudios ha contribuido a este avance. El IRS se formó en 1972. Desde entonces, se han diseñado y conducido cuatro estudios (IRS-I, 1972-78; IRS-II, 1978-84; IRS-III, 1984-91; y el IRS-IV, 1991-97). El IRS-V es el que está actualmente activo. Los resultados de los primeros tres estudios han sido publicados.²⁻⁴ Las tres primeras generaciones de estudios IRS se basaron en estadios quirúrgicos dependiendo de la cantidad de tumor residual después de la cirugía inicial, los estudios IV y V se basan en la combinación de estadiaje por grupos, y un sistema TNM modificado como se detalla más adelante. La serie de estos protocolos se basó en los resultados del estudio anterior y en conjunto han estudiado a más de 3 mil pacientes.

Otros estudios multi-institucionales han aportado información importante como el estudio de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) y del "Children's Solid Tumor Group".⁵ Finalmente, otros estudios de instituciones aisladas

también han proporcionado información valiosa.⁶⁻⁸ El avance en el tratamiento del rhabdomioma se observa en la supervivencia global a cinco años plazo en los estudios del IRS; 56% en el IRS I, 63% en el IRS-II y 71% en el IRS-III.^{2-4,9}

En los pacientes con RMS embrionario en una localización favorable (ej. cabeza y cuello con excepción del área parameningea y el tracto genitourinario con excepción de vejiga y próstata) y que hallan tenido resección completa o casi completa (residuo microscópico), el tratamiento con vincristina y actinomicina-D (VA) por 8-12 meses y radioterapia en los casos que lo ameriten es un tratamiento adecuado.⁴ Este enfoque es apropiado en los pacientes con RMS embrionario de la órbita y los párpados, a pesar que exista una resección incompleta. No obstante, los pacientes con histología alveolar pero con características similares requieren la adición de ciclofosfamida a este régimen. La tasa de curación en estos pacientes de **bajo riesgo** es del 90-95%. Al diagnóstico aproximadamente un tercio de los pacientes es de bajo riesgo.^{1,10}

Los pacientes con todo tipo de tumor residual excepto los tumores orbitarios se consideran de **riesgo intermedio**, la tasa de curación de estos pacientes es del 70-80%. Para estos pacientes los estudios del IRS han demostrado que los pulsos repetitivos de vincristina, actinomicina-D, y ciclofosfamida (VAC) son hasta la fecha la mejor combinación de quimioterapia en los casos de RMS localizado y con resección incompleta.²⁻³ El estudio IRS-IV recientemente finalizado demostró que la sustitución de ciclofosfamida por ifosfamida, y la sustitución de la actinomicina-D por el etoposido, no supuso ninguna ventaja en el régimen de tres drogas.¹

Aproximadamente un quinto de los pacientes recién diagnosticados en el IRS tienen enfermedad metastásica al diagnóstico (**alto riesgo**). La supervivencia a 5 años plazo en este grupo de únicamente el 20% a pesar de del uso de terapia intensiva. Generalmente estos pacientes son adolescentes con tumores alveolares. Un 20% de los pacientes con enfermedad metastásica son niños menores de 10 años con tumores embrionarios, en este subgrupo la tasa de curación es del 50%.¹²

En este estudio se adoptan las categorías de riesgo del IRS y se utiliza VAC y VA como la quimioterapia de base. La actinomicina-D se administra en un día.¹³⁻¹⁴

3.0 Asignación de riesgo

3.1 Definición de Bajo Riesgo (**sólo histología embrionario-botroides**)

Subgrupo A:

- Localización favorable órbita-cabeza-cuello, no parameningeo (PM), genitourinario (GU), con excepción de vejiga o próstata. Tumor de cualquier tamaño, resección completa o residuo microscópico, [ganglios clínicamente negativos] [E₁, GI-II, (N₀)].
- Localización favorable, tumor de cualquier tamaño, tumor macroscópico **sólo órbita**, [ganglios clínicamente negativo] [E₁, GIII (N₀) **sólo órbita**].
- Localización desfavorable, tumor < 5cm en diámetro, **resección completa**, [ganglios clínicamente negativos o desconocidos] [E₂, GI, (N₀ o N_x)].

Subgrupo B:

- Localización favorable, tumor de cualquier tamaño, enfermedad microscópica residual, (**ganglios clínicamente positivos**) [E₁, GII, (N₁)].
- Localización favorable, tumor de cualquier tamaño, tumor macroscópico **sólo en órbita**, [ganglio clínicamente positivo], , [E₁, GIII, (N₁), **sólo órbita**].
- Localización favorable (excepto órbita), tumor de cualquier tamaño, tumor macroscópico residual, (ganglio clínicamente positivo, negativo o desconocido) [E₃, GIII (N₀, N₁, N_X)].
- Localización desfavorable, diámetro ≤ 5 cm, tumor microscópico, ganglios clínicamente negativo o desconocido [E₂, GII (N₀, N_X)].
- Localización desfavorable, diámetro ≤ 5 cm, con ganglios clínicamente positivos o tumor > 5 cm de diámetro, sin importar status ganglionar con resección completa o tumor microscópico [E₃, GI-II (N₀, N₁, N_X)].

3.2 Definición de Alto Riesgo

Todos los pacientes con metástasis (Grupo IV), excepto los pacientes $<$ de 10 años con histología embrionaria (1/3 del total del Grupo IV, FFS del 50%)(Grupo IV favorable).
Alto riesgo: ~15% del total de pacientes FFS 20% (IRSIII).

3.3 Definición de riesgo Intermedio

Todos los pacientes sin metástasis que no son bajo riesgo (~50% de los casos).
Grupo IV "favorable" se asigna a riesgo intermedio (~5% de los pacientes).

Clasificación por categoría de riesgo, IRS-IV

| <u>Estadio</u> | <u>Grupo</u> | | |
|----------------|--------------|----------------------------|----------------------|
| | I | II | III |
| 1 | Bajo | N ₀ -Bajo | órbita-Bajo |
| 1 | - | N ₁ -Intermedio | no órbita-Intermedio |
| 2 | Bajo | Intermedio | Intermedio |
| 3 | Intermedio | Intermedio | Intermedio |

Grupo IV, edad < 10 años, histología embrionaria: Intermedio
Grupo IV, otros: Alto riesgo.

Grupos Post-cirugía del IRSG

- Grupo I Enfermedad localizada, resección completa.

- Grupo II Enfermedad residual microscópica.
- Grupo III Resección incompleta o biopsia con enfermedad macroscópica residual.
- Grupo IV Metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

Clasificación TNM modificado por IRSG

| Estadio | Localización | Tamaño | N | M |
|---------|---|----------------|--|----------------------------------|
| 1 | órbita-párpado, cabeza y cuello excluyendo parameningeos [PM]), GU (excluyendo vejiga-próstata) | Todos | N ₀ o N ₁ o N _x | M ₀ |
| 2 | Vejiga próstata, Extremidad, PM, Otros (tronco, retroperitoneo, etc) | ≤5 cm | N ₀ o N _x | M ₀ |
| 3 | Vejiga-próstata, Extremidad, PM, Otros (tronco, retroperitoneo, etc) | ≤5 cm >5 cm | N ₁ N ₀ o N ₁ o N _x | M ₀ M ₀ |
| 4 | Todos | Todos | N ₀ o N ₁ | M ₁ |

4.0 Tratamiento

4.1 Grupo de bajo riesgo:

Subgrupo A

Semana

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12# |
|---|---|---|-----|---|---|----|---|---|---|----|----|-------------|
| V | V | V | V | V | V | V | V | V | | | | EV |
| A | | | A* | | | A* | | | A | | | |
| | | | XRT | & | & | & | & | & | | | | & (GII-III) |

Este ciclo de 12 semanas se repite un total de 4 veces, empezando en las semanas 0, 12, 24 y 36, finalizando en la semana 45.

Para niños < 3 años o mayores pero con una superficie cultural de < 0.6m² se calcula la dosis se calcula por kg.

Para niños < 1 año se calcula el 50% de la dosis basado en el peso en kg.

*durante la radioterapia no se administra Actinomicina-D.

Subgrupo B

Semana

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12# |
|---|---|---|-----|---|---|----|---|---|---|------------------|----|-----|
| V | V | V | V | V | V | V | V | V | | | | EV |
| A | | | A* | | | A* | | | | A | | |
| C | | | C | | | C | | | | C | | |
| | | | XRT | & | & | & | & | & | | & (si necesaria) | | |

Este ciclo de 12 semanas se repite un total de 4 veces, empezando en las semanas 0, 12, 24 y 36, finalizando en la semana 45. La ciclofosfamida no se administra en las semanas 21, 33 y 45.

*durante la radioterapia no se administra Actinomicina-D.

4.2 Esquema riesgo intermedio y alto

Esquema riesgo intermedio y alto (inducción hasta la semana 16, mantenimiento inicia semana 20 y finaliza la semana 43).

En los ciclos de VAC, la ciclofosfamida se administra a 2.2 g/m².

Semana

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|----|----|----|----|
| V | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V | EV |
| A | | | A | | | A | | | A* | | | A* | |
| C | | | C | | | C | | | C | | | C | |
| | | | | | | | | | XRT | & | & | & | |

Semana

| | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 13 | 14 | 15 | 16 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 28 |
| | | | | EV | | | | | | EV |
| | | | V | V | V | V | V | V | V | |
| | | | A | A | | | A | | | |
| | | | C | C | | | C | | | |

XRT & (excepto PM que inician semana 0)
 *durante la radioterapia no se administra Actinomicina-D.

Esquema riesgo intermedio y alto

Semana

| | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 46 |
| V | | | V | V | V | V | V | V | V | V | V | EV |
| A | | | A | | | A | | | A | | | |
| C | | | C | | | C | | | C | | | |

Dosis de quimioterapia

Actinomicina D 1.5 mg/m², (máximo de 2.5 mg dosis) IV x 1d
 Total máximo: Actinomicina D = 2.5 mg x 4/ciclo x 4 = 40 mg en 45 semanas.
 Durante la radioterapia no se administra actinomiciana D.

Ciclofosfamida [Los ciclos de VAC, se administran a 2.2 g/m².](#)
 2.2 g/m² (sin uso de G-CSF) IV x 1d

MESNA 450 mg/m²/dosis antes y c/3 h x 3 veces después de la
 Cliclofosfamida (MESNA se calcula basado en a la superficie
 corporal sin tomar en cuenta la edad).

Vincristina 1.5 mg/m² (máximo de 2 mg) IV x 1d
 Total máximo: VCR = 2.0 mg x 9/ciclo x 4 = 72 mg en 45 semanas

Para niños < 3 años o mayores pero con una superficie corporal de < 0.6m² se calcula la dosis en base al peso en kg.

Vincristina: 0.05 mg/kg x 1
 Actinomicina D: 0.05 mg/kg x 1
 Ciclofosfamida: 100 mg/kg/d x 1 d

Para niños < 1 año se calcula el 50% de la dosis basado en el peso en kg

Si se tolera el primer ciclo (no hay retraso en la administración del siguiente ciclo, ANC <500 por < 7 días, recuperación adecuada de plaquetas, cultivos de sangre negativos, toxicidad que no ponga en peligro la vida), considerar aumentar la dosis al 75% y luego al 100%.

4.3 Profilaxis TMP-SMX:

TMP – 75 mg/m²/d BID en tres días consecutivos a la semana (viernes, sábado y domingo).

4.4 Tratamiento Intratecal

Los tumores que se extienden intracranealmente desde el primario (por CT o RM) o que provoque la erosión de la base del cráneo reciben radioterapia desde el día 0. La radioterapia espinal inicia la semana 18.5, al menos que exista compresión medular en cuyo caso se da la radioterapia de forma inmediata. No está contemplado el uso de quimioterapia intratecal.

5.0 Guía de radioterapia

Los pacientes reciben radioterapia de acuerdo al estadio TNM y al grupo clínico. Se ha de usar la irradiación por fotones de megavoltaje (bomba de cobalto 60 o acelerador lineal con una energía mínima de 4 MV y máxima de 20MV) usando volúmenes convencionales. La fracción de radioterapia es 1.8 Gy-día. Durante la radioterapia no se administra Actinomicina-D. El volumen a irradiarse es el volumen tumoral prequirúrgico y pre quimioterapia más un margen de 2 cm. La radioterapia se interrumpe si el recuento absoluto de neutrofilos es < de 750 mm³ o el recuento de plaquetas es < 75,000 mm³. Para interrupciones de 2-3 semanas se repoten una fracción, y para interrupciones mayores de 3 semanas se reponen 2 fracciones (también ver tabla 1).

5.1 Pacientes de bajo riesgo (sólo tumores embrionarios o botroides):

La mayoría de los pacientes de bajo riesgo reciben la radioterapia a partir de la semana 3. La excepción son los pacientes con RMS en el Grupo clínico III y con primarios de **vulva, utero**, y lesiones superficiales de **cabeza y cuello (no parameningeos)** en los cuales se inicia en la semana 12 para permitir un cirugía de second look. Pacientes con primarios de **vagina** recibirán hasta la semana 12 si tienen los ganglios positivos, o hasta la semana 28 si tienen los ganglios negativos.

5.2 Pacientes de riesgo intermedio y alto:

En general se inicia la radioterapia en la semana 12, inmediatamente después de la quimioterapia. Se efectúa cirugía de second look, la radioterapia se comienza 2 semanas después, inmediatamente después de la quimioterapia.

Los pacientes con enfermedad del Grupo III, con primario parameningeo y con evidencia de extensión intracraneal inician la radioterapia en la semana 1 (día 0).

Los pacientes con enfermedad del Grupo II y III, con primarios parameningeos y con erosiones de la base del cráneo y/o parálisis cerebral **pero sin evidencia** de extensión intracraneal inician en la semana 12 (día 84).

Los pacientes con enfermedad del Grupo IV, con primario parameningeo recibe la radioterapia de acuerdo a las guías anteriores tal y como no tuviera metastasis. Las metastasis a distancia se tratan la semana 12 (día 84).

Pacientes que requieran radioterapia de emergencia (compresión de la médula espinal) reciben la radioterapia semana 1 (día 0).

Radioterapia por estadio y grupo

| <u>Estadio</u> | <u>Grupo</u> | | |
|-----------------------|---------------------|-----|-----|
| | I | II | III |
| 1 | No XRT | XRT | XRT |
| 2 | XRT | XRT | XRT |
| 3 | XRT | XRT | XRT |
| 4 | XRT | | |

Grupo I + Estadio 2 y todos los Grupo II: 41.4 Gy

Todos los Grupo III (excluyendo primarios de vagina y vulva): 50.4 Gy

Grupo III primarios de vulva y vagina dependiendo de la cirugía "second look": no XRT o 41.4 Gy.

Estadio 4: 50.4 Gy

6.0 Guía de cirugía

El principio fundamental de una resección amplia y completa del tumor primario con una envoltura de tejido normal se debe intentar en la cirugía inicial y/o en las intervenciones siguientes. Excepción a esta regla son los primarios de órbita y posiblemente, pero no siempre algunas localizaciones del tracto genitourinario (ver tabla 1).

Márgenes

El cirujano debe marcar todos los márgenes y orientar la muestra en el campo operatorio, para que la valoración de los márgenes sea precisa. En algunas localizaciones los márgenes estrechos no se pueden evitar (cabeza y cuello). En estos caso se deben de tomar varias biopsias del tejido "normal" alrededor de los márgenes de resección para su revisión patológica. Estas muestras deben rotularse adecuadamente y enviarse de forma separada. La comunicación con el patólogo es obligatoria para asegurar un examen adecuado. Si existe la sospecha de la existencia de tumor macroscópico o microscópico residual se ha de marcar con clips.

Biopsias ganglionares

La valoración clínica y evaluación por medio de estudios radiológicos se hace previo al inicio de cualquier tratamiento. Cualquier ganglio clínicamente involucrado se ha de confirmar patológicamente. Se aconseja la biopsia a cielo abierto.

La valoración patológica de los ganglios clínicamente afectos es de acuerdo a la localización del tumor primario; es mandatoria en los primarios de extremidad. Hay que ser agresivo en la toma de biopsias. El ganglio mas distal a la lesión ha de estudiarse. Para las extremidades superiores es el ganglio supraclavicular ipsilateral y para las extremidades inferiores son los ganglios iliacos y/o para-aórticos. No existe beneficio de una disección ganglionar cuando existen metástasis a distancia.

Re-excisión pre-tratamiento

El procedimiento quirúrgico inicial pudo haber sido efectuado antes de establecer el diagnóstico y/o antes de consultar al equipo oncológico y como consecuencia puede existir 1) tumor macroscopico residual, 2) enfermedad microscópica, o 3) falta de certeza en los margenes.

En estas circunstancias el concepto de re-excisión pretratamiento (RRP) es aconsejable y ha de efectuarse cuando sea posible. Esto significa una re-excisión marcando todos los márgenes. Se ha de efectuar antes del inicio de la quimioterapia.

El estadiaje se determina en base a los resultado de la RRP. El procedimiento previo se considera como biopsia.

Intervenciones de segunda intención (second look)

A los pacientes en el Grupo clínico III se les debe valorar la posibilidad de efectuar la intervención de segunda intención en la semana 12. En este caso la quimioterapia de la semana 12 se administra lo antes posible después de la recuperación de la cirugía. En los casos en los cuales no sea posible después de la evaluación radiológica, se podrá efectuar en la semana 24.

Tabla 1. Recomendaciones de cirugía y radioterapia.

| Localización | Estadio | Grupo | Radioterapia | Cirugía |
|-------------------------|---------|----------------|--|--|
| Orbita | 1 | I II III | No RT RT | Biopsia no excisional adecuada. RT al tumor + margen, no a toda la órbita. |
| Cabeza y cuello (no PM) | 1 | I II III | No RT RT | Extensión de cirugía depende de consideraciones cosméticas y funcionales. Biopsia de ganglios sospechosos, si +, excisión. |
| Paratesticular | 1 | I II III | No RT RT | Orquidectomía, se reseca el cordón espermático via incisión inguinal. Exploración de ganglios pélvicos y abdominales excepto Grupo I. Ganglios + suponen metástasis a distancia (estadio 4). Si la piel del escroto esta afecta o violada, el área se reseca y se irradia. |
| Vulva y vagina | 1 | I II III | No RT RT | La resección radical se considera inapropiada. La excisión extensa generalmente se logra en la cirugía 2nd look. Biopsia de ganglios sospechosos, no se aconseja la disección. |
| Utero y cervix | 1 | I II III | No RT RT | Histerectomía solo si necesario. Preservar ovarios y vagina si posible. |
| Craneal y paramenigeo | 2/3 | I II III | No estadio 2 RT estadio 3 RT RT | El pronóstico cosmético y funcional determina la extensión de la cirugía, tanto al diagnóstico como en el 2nd look. Biopsia de ganglios sospechosos, si +, considerar excisión. RT el día 0, por extensión intracraneana limitada, erosión de la base del cráneo, o neuropatía craneal; si no RT semana 9. Usar 2 cm de margen en la radioterapia. |
| Extremidad | 2/3 | I II III | No estadio 2 RT estadio 3 RT RT | Resección amplia con preservación de la extremidad para reseca tumor macro o microscópico. Biopsia de ganglios regionales. Si +, biopsia del grupo más proximal. Afectación de los ganglios supraclaviculares o iliacos/para-aórticos significa metástasis a distancia (estadio 4). 2 cm de margen para RT, evitar RT que |

| | | | | |
|--|-----|----------------|--|--|
| | | | | involucre todo el diámetro de la extremidad. |
| Vejiga y próstata | 2/3 | I II III | No estadio 2 RT estadio 3 RT RT | El objetivo es la preservación de la vejiga y la función de la uretra. Resección total con cistectomía parcial si posible, ya sea al diagnóstico o en el 2nd look después de quimio/RT. Biopsia de ganglios (iliacos y para-aorticos) solo si laparotomía. |
| Torax, tronco, retroperitoneo, y otros | 2/3 | I II III | No estadio 2 RT estadio 3 RT RT | Excisión amplia si posible, al diagnóstico prequimio, o como 2nd look. RT abdominal usualmente requiere varios campos. |
| Cualquier sitio | 4 | I II III | RT RT RT | Para tumor residual la RT inicia en la semana 18.5 (excepto algunos PM). RT pulmonar para ganglios +. Los ganglios pulmonares se pueden reseca post quimio/RT si se preserva una función pulmonar adecuada. |

7.0 Criterios patológicos

El diagnóstico del rhabdomioma se basa en la presencia de diferenciación a músculo esquelético con evidencia de miogénesis (citoplasma rosado) en la microscopía de luz, con o sin estriaciones cruzadas. Existen dos variantes comunes el rhabdomioma embrionario y el alveolar. Las tinciones inmunohistoquímicas revelan la expresión de actina, desmina, vimentina sin la expresión del antígeno de adhesión neural MIC” (también conocido como HBA71, 013 o CD99).¹⁵

El rhabdomioma embrionario se diagnostica si el tumor es rico en estroma, es menos denso, con los mioblastos en forma de huso y sin patrón alveolar. Se han identificado variantes del embrionario como lo son el botroides y leiomatoso (“splinde cell”). El botroides crece casi exclusivamente en áreas como la vejiga, la vagina, y la nasofaringe. Se presentan como masas polipoides que crecen por debajo de la superficie del epitelio y poseen como característica una capa densa de células tumorales por debajo del epitelio (“cambium layer”). El patrón leiomatoso se caracteriza por células elongadas, en forma de huso, en ocasiones con abundante colágeno. Se consideran menos agresivas y se asocian a buen pronóstico. Aproximadamente un 60% de los casos de RMS son embrionarios.¹⁶

El patrón alveolar se compone de células redondas, densamente empacadas, con septos separandolas lo que da la apariencia histológica de los alveolos pulmonares. La presencia de cualquier cantidad de patrón alveolar presente en la muestra lo clasifica como alveolar. Aproximadamente un 30% de los casos de RMS son alveolares.¹⁶

8.0 Referencias

1. Baker S, Anderson J, Link M, *et al.* Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2000;18:2427-34.
2. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, *et al.* The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I: A final report. *Cancer* 1998;61:209-20.
3. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, *et al.* The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II. *Cancer* 1993;71:1904-22.
4. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, *et al.* The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995;13:610-30.
5. Kingston JE, McElwain TJ, Malpas. Childhood rhabdomyosarcoma experience of the Children's Solid tumor Group. *Br J Cancer* 1983;48:195-207.
6. Heyn RM, Holland R, Newton WA Jr, *et al.* The role of combined chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1974;34:2128-42.
7. Mandell L, Ghavimie R, Pretz T, *et al.* Radiocurability of microscopic disease in childhood rhabdomyosarcoma with radiation doses of less than 4000 cGy. *J Clin Oncol* 1990;8:1536-42.
8. Pedrick R, Donaldson S, Cox R. Rhabdomyosarcoma: the Stanford experience using a TNM staging system. *J Clin Oncol* 1986;4:370-8.
9. Crist W, Garnsey L, Beltangady M, *et al.* Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. *J Clin Oncol* 1990;8:443-53.
10. Pappo A, Shaprio D, Crist W, *et al.* Biology and therapy of Pediatric Rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2123-39.
11. Arndt C, Crist W. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Eng J Med* 1999;341:342-52.
12. Anderson J, Ruby E, Link M, *et al.* Identification of a favorable subset of patients with metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:510A. abstract.
13. Green D, Breslow N, Beckwith J, *et al.* A comparison between single dose and divided dose administration of dactinomycin and doxorubicin. A report from the National Wilms tumor Study group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:457. abstract.
14. Carli M, Pastore G, Perilongo G, *et al.* Tumor response and toxicity after single high-dose versus standard five-day divided-dose dactinomycin in childhood rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1988;6:654-8.
15. Tsokos M. The diagnosis and classification of childhood rhabdomyosarcoma. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:26-38.
16. Wexler LH, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lipincott-Raven, 1997:799-829.

Apendice 1. Estudios mínimos al diagnóstico y el seguimiento BAJO RIESGO. La imagen de elección es la RM. La TAC es aceptable pero menos útil. Utilice la misma modalidad durante todo el tratamiento.

| Examen | Diagnóstico | Inducción | Eval | Mant. | Eval | Fin terapia |
|----------------------------------|----------------|-------------|------|-----------|-----------------|----------------|
| | | Semana 0-11 | 12 | 13, 45 | 24, 36 | 45 |
| Historia, EF | X | c/3s | X | c/3s | X | X |
| Medición de la lesión | X | c/3s | X | c/3s | X | X |
| Hemograma | X | Semanal | X | c/3s | X | X |
| Orina | x | Antes CTX | - | Antes CTX | - | X |
| Creatinina | X | - | X | - | X | X |
| SGPT | X | - | X | - | X | X |
| DHL/FA | X | - | X | - | X | X |
| Bilis | X | - | X | - | X | X |
| Na/K | X | Antes CTX | - | Antes CTX | - | - |
| Ca/P | X | - | - | - | - | - |
| MO aspirado/Bx | X | - | - | - | - | - |
| Rx torx | X | - | X | - | 24, 36 | X |
| TAC o RM primario | X | - | X | - | 24,36 | X |
| TAC torax | X | - | - | - | 24 ⁴ | X |
| TAC o RM cranial | X ¹ | - | - | - | - | - |
| TAC o US higado y retroperitoneo | X ² | - | - | - | - | X ² |
| Scan oseo | X | - | - | - | - | X |
| Bx ganglio | X ³ | - | - | - | - | - |
| LCR | X ¹ | - | - | - | - | - |

1. para casos con posible tumores parameningeos, incluyendo los tumores orbitarios primarios.
2. Para tumores genitourinarios y tumores por debajo del diafragma. Si hay celulas malignas en liquido pleural o retroperitoneal o si existen implantes en el mesenterio el paciente tiene estadio 4.
3. En primarios de extremidad
4. Sólo si previamente positivo.

Apendice 2. Estudios mínimos al diagnóstico y el seguimiento ALTO Y MEDIANO RIESGO. La imagen de elección es la RM. La TAC es aceptable pero menos útil. Utilice la misma modalidad durante todo el tratamiento.

| Examen | Diagnóstico | Inducción | Eval | Eval | Mant. | Fin terapia |
|----------------------------------|----------------|-----------|------|------|----------------------|----------------|
| | | 0-19 | 12, | 20 | 23-43 | 46 |
| Historia, EF | X | c/3s | X | X | c/3s | X |
| Medición de la lesión | X | c/3s | X | X | c/3s | X |
| Hemograma | X | Semanal | X | X | c/3s | X |
| Orina | x | Antes CTX | - | - | Antes CTX | X |
| Creatinina | X | - | X | X | c/9s | X |
| SGPT | X | - | X | X | c/9s | X |
| DHL/FA | X | - | X | X | c/9s | X |
| Bilis | X | - | X | X | c/9s | X |
| Na/K | X | Antes CTX | - | - | Antes CTX | - |
| Ca/P | X | - | - | - | - | - |
| MO aspirado/Bx | X | - | - | - | - | X |
| Rx tórax | X | - | X | X | c/9s | X |
| TAC o RM primario | X | - | X | X | c/9s | X |
| TAC torax | X | - | - | - | c/9s ⁴ | X |
| TAC o RM craneal | X ¹ | - | X | X | c/9s ^{1, 4} | - |
| TAC o US hígado y retroperitoneo | X ² | - | - | - | - | X ² |
| Scan oseo | X | - | - | - | - | X |
| Bx ganglio | X ³ | - | - | - | - | - |
| LCR | X ¹ | - | - | - | - | X |

1) Para casos con posible tumores parameningeos, incluyendo los tumores orbitarios primarios.

2) Para tumores genitourinarios y tumores por debajo del diafragma. Si hay células malignas en líquido pleural o retroperitoneal o si existen implantes en el mesenterio el paciente tiene estadio 4.

3) En primarios de extremidad

4) Sólo si previamente positivo.