

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Práctica Clínica **GPC**

SEDENA

SEMAR

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE SARCOMAS DE PARTES BLANDAS (RABDOMIOSARCOMA)

Evidencias y Recomendaciones

Número de Registro SSA-484-11

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

Reforma No. 450 piso 13. Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600 México, DF.
[Página Web: www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)
Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC.

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de Práctica Clínica esta diseñada para proveer información que ayude a la toma de decisiones y esta basada en la mejor evidencia disponible al momento de su publicación. Es de carácter general, por lo que no establece un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento.

Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien la emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención, y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica.

Este documento fue elaborado con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: ***Diagnóstico y Tratamiento de Sarcomas de Partes Blandas (Rabdomiosarcoma) en el Paciente Pediátrico***. México: Secretaría de Salud; 2010.

Esta Guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

ISBN en trámite

CIE- 10 M8900/3 RABDOMIOSARCOMA

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
SARCOMAS DE PARTES BLANDAS (RABDOMIOSARCOMA)
EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO**

Coordinador

Dr. Roberto Rivera Luna

Médico Pediatra Oncólogo

Instituto
Nacional de
Pediatria

Subdirector de Hemato-
Oncología

Autores

Dra. Rocío Cárdenas Cardós

Médico Pediatra Oncólogo

Instituto
Nacional de
Pediatria

Jefe del Servicio de
Oncología

Dra. Liliana Velasco Hidalgo

Médico Pediatra Oncólogo

Médico Adscrito del
Servicio de Oncología

Asesor

Dr. Arturo Ramírez Rivero

Médico Pediatra

CENETEC

Coordinador de Guías de
Práctica Clínica de Pediatría

Validación Interna

Dr. Sergio Gallegos

Oncólogo
Pediatra

Validación Externa

Academia Mexicana de Pediatría

Índice

1. Clasificación
2. Preguntas a responder por esta guía
3. Aspectos generales
 - 3.1. Justificación
 - 3.2. Objetivo de esta guía
 - 3.3. Definición
4. Evidencias y recomendaciones
 - 4.1. Epidemiología
 - 4.2. Factores Predisponentes
 - 4.3. Características Epidemiológicas
 - 4.4. Características Histológicas
 - 4.5. Características Inmunohistoquímicas
 - 4.6. Características Citogenéticas y Moleculares
 - 4.7. Sitios de Presentación
 - 4.8. Manifestaciones Clínicas
 - 4.9. Estudios de Laboratorio y Gabinete
 - 4.10. Diagnóstico
 - 4.11. Estadificación
 - 4.12. Factores Pronóstico
 - 4.13. Tratamiento
 - 4.14. Manejo de Soporte
 - 4.15. Efectos Tardíos
5. Anexos
 - 5.1 Cuadros
6. Gradación de Evidencias y recomendaciones
7. Glosario
8. Bibliografía
9. Agradecimiento
10. Comité Académico
11. Directorio
12. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica

Registro			
PROFESIONALES DE LA SALUD que participa en la atención	Médico Pediatra, Médico Oncólogo Pediatra, Cirujano Pediatra, Cirujano Oncólogo Pediatra, Radiólogo, Patólogo, Radioterapeuta, Psicólogo		
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	CIE-10 : M8900/3 Rabdomiosarcoma		
CATEGORÍA DE GPC	Segundo y Tercer nivel de atención Evaluación Diagnóstico Tratamiento		
USUARIOS POTENCIALES	Enfermera especializada Médico General Médico Pediatra	Médico Urgenciólogo Pediatra Cirujano Pediatra Cirujano Oncólogo Pediatra	Oncólogo Pediatra Radioterapeuta Patólogo
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Gobierno Federal Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría		
POBLACIÓN BLANCO	Niños y adolescentes menores de 18 años		
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/ PATROCINADOR	Gobierno Federal Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría		
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	41.38 Procedimientos diagnósticos sobre médula ósea. 41.31 Biopsia de médula ósea. 87.39 Otras radiografías de tejidos blandos de tórax. 87.42 Otras radiografías del tórax. 87.41 Tomografía axial computarizada del tórax. 87.65 Otras radiografías del intestino. 88.01 Tomografía axial computarizada del abdomen. 88.1 Otras radiografías de abdomen. 88.79 Otras ultrasonografías diagnósticas. 89.03 Entrevista y evaluación, descritas como globales 90.51 Examen microscópico de sangre. 90.69 Examen microscópico de bazo y médula ósea. Otro examen microscópico 92.19 Gammagrafía de otras localizaciones. 92.09 Otros estudios radioisotópicos funcionales. 92.22 Radioterapia con ortovoltaje. 99.25 Inyección o infusión de sustancia quimioterapéutica contra el cáncer.		
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Contribuir con: Estandarizar las prácticas diagnósticas y terapéuticas en niños menores de 18 años con Sarcomas de Tejidos Blandos (Rabdomiosarcoma) Identificación de factores de riesgo, realizar el diagnóstico oportuno, clasificación de la enfermedad, tratamiento farmacológico, prevención de complicaciones, efectos secundarios derivados del tratamiento y referencia oportuna.		
METODOLOGÍA¹	Definir el enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: Guías seleccionadas: del período 2001 ó actualizaciones realizadas en este período Revisión sistemática Ensayos controlados aleatorizados Reporte de casos Validación del protocolo de búsqueda por Instituto Nacional de Pediatría Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: NICE 27-2005 Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Responder a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Responder a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones *		
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Revisión externa : Academia Mexicana de Pediatría		
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés		
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO _____ FECHA DE ACTUALIZACIÓN <i>a partir del registro 2 a 3 años</i>		

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía, puede contactar al CENETEC a través del portal: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuál es la frecuencia de Rabdomiosarcoma a nivel nacional e internacional en pacientes menores de 18 años?
2. ¿Cuáles son los factores predisponentes en pacientes pediátricos para desarrollar Rabdomiosarcoma?
3. ¿Cuáles son las características epidemiológicas que presentan los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma?
4. ¿Cuál son las características histológicas más frecuentes que presentan los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma?
5. ¿Cuál es el patrón inmunohistoquímico que presentan los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma?
6. ¿Cuáles son las alteraciones citogenéticas y moleculares que presentan los pacientes con Rabdomiosarcoma?
7. ¿Cuáles son los sitios de presentación más frecuentes del Rabdomiosarcoma?
8. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes de acuerdo al sitio de presentación de los pacientes con Rabdomiosarcoma?
9. ¿Cuáles son los estudios de laboratorio y gabinete en el abordaje inicial para un paciente pediátrico con sospecha de Rabdomiosarcoma?
10. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de Rabdomiosarcoma en pacientes pediátricos?
11. ¿Cómo se realiza la estadificación de un paciente pediátrico con diagnóstico Rabdomiosarcoma?
12. ¿Cuáles son los factores pronósticos más importantes en pacientes pediátricos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma?
13. ¿Cuáles son los tipos de tratamiento empleados para pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma?
14. ¿Cuál es el manejo de sostén que deben recibir los pacientes con Rabdomiosarcoma?
15. ¿Cuáles son los efectos tardíos derivados del tratamiento en pacientes pediátricos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 JUSTIFICACIÓN

En los últimos años a nivel mundial ha incrementado la frecuencia de las neoplasias malignas en la población infantil, debido al aumento de la supervivencia del niño, propiciado por la efectividad de los programas públicos de salud.

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) se originan del mesénquima primitivo (mesodermo), incluye a las neoplasias del músculo (estriado y liso), tejido conectivo (fibroso, adiposo), tejidos de soporte (sinovial, fascia) y tejido vascular (vasos sanguíneos y linfáticos). Estos Tumores pueden surgir en cualquier parte del cuerpo, los sitios más frecuentes de presentación son las extremidades, la región de cabeza, cuello y tracto genitourinario.

Aunque es un tumor derivado del mesénquima primitivo y se cree que su origen es en las células musculares primitivas, este tumor se puede presentar en cualquier parte del cuerpo con excepción del hueso.

El **Rabdomiosarcoma (RMS)** es el sarcoma de tejidos blandos más común en niños menores de 15 años, es un tumor que no necesariamente se origina en el musculo estriado, sin embargo su nombre se debe a la semejanza histológica con el musculo estriado fetal; tiene una incidencia de 4.6 casos por millón por año y representa el 50% de todos los sarcomas de tejidos blandos, a esta edad. Se ha observado que su incidencia en los últimos 30 años ha sido constante. . En la mayoría de los hospitales que atienden niños con cáncer ocupa el séptimo lugar del total de las neoplasias malignas. En México el RMS tiene una incidencia anual promedio de 2.5 casos por millón.

El RMS requiere de un abordaje interdisciplinario coordinado para alcanzar la curación. La participación de diversos especialistas involucrados en el manejo de esta neoplasia es conocida como tratamiento multidisciplinario y debe incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia.

El RMS puede presentarse en diferentes sitios del organismo por lo que el abordaje diferirá notablemente si se trata de un primario localizado en senos paranasales a uno localizado en extremidades inferiores, incluso las vías de diseminación y comportamiento biológico son variables dependiendo del sitio primario e histología del tumor.

Debido a lo heterogéneo de estos tumores, cada institución tendrá un pequeño número de casos de cada sitio o histología, limitando la información que se pueda obtener para mejorar las estrategias terapéuticas; para un mejor estudio y tratamiento de estos tumores fue necesaria la creación de grupos multi-institucionales que consiguieran mejorar el pronóstico y disminuir las secuelas del tratamiento, se han reportado una serie de grupos cooperativos desde 1972 constituidos por el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG), el Estudio Alemán Multicéntrico (CWS) y el estudio cooperativo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (MMT 84). Gracias a la integración de estos grupos de estudio, a un esquema de tratamiento individualizado de acuerdo al sitio primario, etapa y grupo clínico del tumor, se ha incrementado notablemente la supervivencia

libre de evento en estos pacientes (del 25% al 70% en 21 años), que han redefinido de manera continua el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de estos pacientes

Dada la frecuencia de esta patología en la edad pediátrica y las posibilidades de supervivencia que pueden alcanzar estos pacientes, es necesario conocer los factores predisponentes y las manifestaciones clínicas que nos lleven a realizar un abordaje oportuno, para así poder ofrecer un tratamiento con intenciones curativas, lo cual justifica la realización de la presente guía.

FALTA ANEXAR LA BIBLIOGRAFIA EN FORMA RESUMIDA

3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica *“Diagnóstico y tratamiento de Sarcomas de Partes Blandas (Rabdomiosarcoma) en el paciente pediátrico”* forma parte de las Guías que integrarán el *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica*, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción *Específico de Guías de Práctica Clínica*, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Sectorial de Salud 2007-2012.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del Segundo y Tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Identificar los factores de riesgo para desarrollar **Rabdomiosarcoma** en pacientes pediátricos.
- Diagnosticar oportunamente a los pacientes pediátricos con **Rabdomiosarcoma**.
- Proporcionar el tratamiento integral a los pacientes pediátricos con **Rabdomiosarcoma**.
- Conocer los efectos tardíos derivados del tratamiento de los pacientes con diagnóstico de **Rabdomiosarcoma**.

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de los pacientes, los cuales son el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 DEFINICIÓN

Los **Sarcomas de Tejidos Blandos (STB)** son neoplasias malignas que se originan del mesénquima primitivo (mesoderma), incluye a las neoplasias del músculo (estriado y liso), tejido conectivo (fibroso, adiposo), tejidos de soporte (sinovial, fascia) y tejido vascular (vasos sanguíneos y linfáticos). Estos Tumores pueden surgir en cualquier parte del cuerpo, los sitios más frecuentes de presentación son las extremidades, la región de cabeza y cuello y tracto genitourinario.

Aunque es un tumor derivado del mesénquima primitivo y se cree que su origen es en las células musculares primitivas, este tumor se puede presentar en cualquier parte del cuerpo con excepción del hueso.

Combinación de sarcoma y rabdomioma. Se trata de un tumor de elevada malignidad, derivado de las células musculares estriadas primitivas, que aparece con frecuencia en la cabeza y en el cuello y que se encuentra también en el aparato genitourinario, en las extremidades, en las paredes del cuerpo y en el retroperitoneo. Anexar una definición si es posible que sea más específica al rabdomiosarcoma como el ejemplo anterior.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía, son producto del análisis de las guías de práctica clínica internacionales seleccionadas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura.

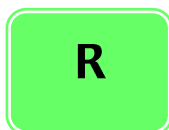
La presentación de la evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Cada referencia empleada tiene un sistema para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, las cuales se describen en el Anexo 1 de la Guía de Práctica Clínica Completa.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN

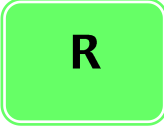


PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1. Epidemiología

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
	La incidencia de cáncer en niños es de 100-180 casos /1000000 de niños por año y actualmente representa la segunda causa de mortalidad en el grupo de edad de 5 a 14 años y la cuarta causa de mortalidad en niños menores de 5 años. Anualmente se diagnostican entre 850-900 casos nuevos de Rabdomiosarcoma (RMS) en niños.	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Fajardo, 2007 Rivera, 2007
	El RMS es el tumor maligno más frecuente de los tejidos blandos. Representa aproximadamente el 3.5% de todos los cánceres en niños entre 0 y 14 años y el 2% en adolescentes entre 15 y 19 años.	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Fajardo, 2007 Rivera, 2007
	La incidencia del RMS es de 4.5 casos por millón, de estos el 50% de los casos se presentan en la primera década de la vida.	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Rivera, 2007
	La frecuencia de cáncer en México, no está bien establecida y se cuentan con pocos estudios confiables, debido a que se carece de un registro nacional de neoplasias. Sin embargo se ha encontrado que los Sarcomas de Tejidos Blandos representa el 5.5% de las neoplasias en población pediátrica Mexicana	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Fajardo, 2007

4.2. Factores Predisponentes

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
	El RMS: • representa más de la mitad de los casos de los Sarcomas de Tejidos Blandos de la infancia y la adolescencia • la gran mayoría de estos tumores se presenta de forma esporádica • su fisiopatogenia es aún desconocida	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Ferrari, 2007
	Este grupo de tumores se ha asociado con factores ambientales como: • radiación ionizante • agentes químicos • algunos virus oncogénicos	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Ferrari, 2007
	Existe una predisposición genética, sin embargo es poco frecuente, principalmente se presenta en pacientes con: • Neurofibromatosis Tipo I • Síndrome de Li-Fraumeni • Síndrome de Beckwith Wiedemann • Síndrome de Costelo Los Pacientes con Neurofibromatosis tienen un a riesgo relativo para desarrollar malignidades de 1.5 a 4.	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Ferrari, 2007
	El RMS se puede asociar con anomalías congénitas que afectan el tracto genitourinario y el Sistema Nervioso Central.	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Ferrari, 2007 4 [E:NICE] Serie de Casos Grufferman, 2010
	Todos los pacientes con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo I, Síndrome de LiñFraumeni, Beckwith Wiedemann y Costelo, deben ser vigilados estrechamente por el riesgo de desarrollar sarcomas como el RMS	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Ferrari, 2007

E	La exposición prenatal a Rayos X es uno de los pocos factores ambientales bien definidos como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer infantil. En RMS se ha encontrado una asociación con la exposición a Rayos X en el primer trimestre del embarazo y el desarrollo de RMS embrionario. (Riesgo Relativo 10.5; IC 95% 1.5-458.4)	4 [E:NICE] Serie de Casos Grufferman, 2010
E	El peso y la talla al nacimiento se han asociado con mayor riesgo de desarrollar RMS. Cada incremento de 500g en el peso al nacimiento incrementa el riesgo de RMS embrionario (OR= 1.27, 95% IC=1.14-1.42) y de RMS en general (OR=1.18, 95% IC= 1.09-1.29) Una talla grande para la edad gestacional (percentil >75) también aumenta significativamente el riesgo de RMS embrionario (OR=1.42, 95% IC=1.03-1.906)	2+ [E:NICE] Estudio de Casos y Controles Ognjanovic, 2010
E	El empleo de marihuana por la madre en el año previo al nacimiento del producto se ha asociado con 3 veces más riesgo de desarrollar RMS en comparación con la población general. El uso materno de cocaína representa un riesgo 5 veces mayor de desarrollar RMS en el producto	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
R	Se deben vigilar estrechamente los pacientes con factores de riesgo para desarrollar RMS	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011

4.3. Características Epidemiológicas

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	El RMS se caracteriza por: • una distribución bimodal • un pico de presentación entre los 2 y 4 años de edad y otro entre 12 y 16 años • diagnosticarse cerca del 80% a la edad de 14 años • es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 1.1:1	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Loeb, 2008 Rodeberg, 2006

E	El RMS es más frecuente en pacientes blancos que en pacientes de raza negra con una relación de 1.2:1 El factor racial conlleva un impacto en los resultados del tratamiento de cáncer ya que tienen implicaciones en el contexto biológico y social. Los pacientes de raza Afro-Americana y otras etnias minoritarias presentaron RMS en estadios T2 con afección clínica de ganglios y tamaños tumorales mayores de 5 cm al diagnóstico lo que implica enfermedad avanzada, con mayor frecuencia de localización en extremidades y paratesticulares.	2+ [E:NICE] Cohorte Baker, 2002 4 [E:NICE] Opinión de Expertos Loeb, 2008 Rodeberg, 2006
--	--	--

4.4. Características Histológicas

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
E	La clasificación histológica se basa en las características del tumor que recuerdan el músculo esquelético fetal antes de la inervación. El criterio ultraestructural para el diagnóstico de RMS incluye: • presencia de sarcomeros con bandas Z • filamentos de actina y miosina que se cruzan en forma hexagonal • filamentos delgados alineados con ribosomas	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995
E	Se divide en varios tipos histológicos: • embrionario • alveolar • pleomórfico (anaplásico)	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995
E	El más frecuente es la variante embrionaria (60-70% de los casos). La variante embrionaria se caracteriza por cantidades variables de células redondas y en huso de aspecto primitivo, que pueden estar altamente empaquetadas. El componente maduro de los rabdomioblastos tiene un citoplasma eosinófilo brillante que pueden adoptar diferentes formas de aspecto poco usual, como en palo de golf o de raqueta	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006
E	En la variante embrionaria existen dos subtipos: • botrioide • fusocelular (pronóstico muy favorable)	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995

E	La variante botrioide : • representa el 5% de los RMS embrionarios • típicamente se originan en las capas submucosas de cavidades como: ○ vagina ○ vejiga ○ oído medio ○ tracto biliar	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995
E	La variante botrioide se caracteriza por: • aspecto macroscópico de masas polipoides • microscópicamente por la presencia de células tumorales subepiteliales, conocidas como en capa de transición	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006
E	La variante alveolar se caracteriza por la presencia de septos fibrovasculares que forman espacios parecidos a los alveolos que contienen células redondas pequeñas y azules densas con abundante citoplasma eosinófilo.	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006
E	La presencia de cualquier componente alveolar se considera suficiente evidencia para la designación de variante alveolar. Recientemente se ha descrito una variante sólida que pierde los espacios alveolares típicos de esta histología.	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006
E	El RMS variante pleomórfica : • se presenta principalmente en pacientes adultos • en niños se prefiere utilizar el término de RMS anaplásico • en niños se pueden encontrar focos embrionarios y su comportamiento es muy agresivo y con pobre pronóstico	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006
E	La variante pleomórfica se caracteriza por ser sarcomas de alto grado compuestos de células grandes entrelazadas con núcleos irregulares hipercromáticos y numerosas mitosis. Contienen células con citoplasma eosinófilo las cuales muestran filamentos de músculo por microscopía electrónica.	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006
R	Para realizar el diagnóstico histopatológico adecuado se debe analizar la muestra por patólogos con experiencia en esta entidad para identificar las características del tumor.	D [E:NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006

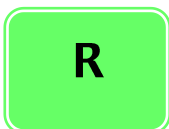
4.5. Características Inmunohistoquímicas

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
	El diagnóstico de RMS debe ser considerado en todas las neoplasias que histológicamente pertenecen al grupo de células pequeñas y redondas; es indispensable para poder llegar a un diagnóstico de certeza realizar una batería de tinciones de inmunohistoquímica . Afortunadamente el RMS presenta células musculares que expresan relativamente un fenotipo único además que la miogénesis inicial expresa factores de transcripción exclusivos.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Parham, 2006
	En toda la batería de los estudios de inmunohistoquímica se deben incluir una o dos tinciones que reflejen el potencial miógeno, el panel incluye: • Desmina (No específico) • Vimentina (Mesenquima) • Citoqueratina (Epitelio) • Proteína Glial Ácida (Glia) • Neurofilamentos (Neuronas) • MyoD (Factor de determinación Miógena) • Miogenina (Musculo)	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Parham, 2006
	La Desmina: • es uno de los filamentos intermedios que separan a las células de acuerdo a su aspecto fenotípico • debe de utilizarse siempre como parte del panel de inmunohistoquímica • nunca se debe considerar como un marcador aislado para el diagnóstico de RMS	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Parham, 2006
	La MyoD y Miogenina: • son las tinciones de inmunohistoquímica con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de RMS • se fijan fuertemente en forma difusa a los núcleos de los RMS alveolares y este fenómeno es más intenso con la tinción de miogenina • en la variante de RMS embrionario esta fijación tiene un patrón más heterogéneo	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Parham, 2006
	La microscopía electrónica , es una herramienta útil para el diagnóstico, sin embargo en los últimos años ha sido menos empleada con el advenimiento del panel de inmunohistoquímica y las pruebas moleculares con las que se cuenta actualmente que permiten realizar diagnósticos en fases tempranas de la activación de los genes responsables del desarrollo del RMS.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Parham, 2006

E	La principal utilidad actual de la microscopia electrónica es el diagnóstico en casos donde la inmunohistoquímica no es concluyente, busca la identificación de marcos filamentosos de células musculares con filamentos gruesos y delgados de actina y miosina, además de bandas Z dentro de estas estructuras, así como redes de filamentos de miosina alineados en los ribosomas libres.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Parham, 2006
R	Para el adecuado diagnóstico histopatológico se debe realizar un panel completo de inmunohistoquímica.	D [E: NICE] Opinión de Expertos Parham, 2006

4.6. Alteraciones Citogenéticas y Moleculares

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	Se han identificado alteraciones numéricas y estructurales en los cromosomas de las células del RMS: • Los casos con contenido hiperdiploide de DNA son más sensibles a la quimioterapia y radioterapia que los casos sin estas características citogenéticas • Los tumores con un contenido tetraploide de DNA son casi exclusivamente alveolares y conlleva un pronóstico desfavorable	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995
E	Las variedades histológicas pueden distinguirse en base a los cambios cromosómicos estructurales que se presentan. La translocación 2;13: • afecta al gen PAX 3 en la banda 2q35 • afecta al gen FKHR en la banda 13q14 • es la alteración más frecuente en el RMS alveolar (80% de los casos) • fusiona los genes PAX3 y FKHR que pertenecen a la familia de factores de transcripción para cáncer • la estructura quimérica actúa como una oncoproteína que activa inapropiadamente los blancos de transcripción de PAX 3 que resulta en la disregulación del crecimiento celular y su transformación maligna	2+ [E: NICE] Cohorte Williamson, 2010 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995

	El PAX 3: es una proteína de regulación de la transcripción que se expresa exclusivamente durante la embriogénesis tiene una papel fundamenta en el desarrollo de los precursores mesenquimatosos destinados a convertirse en rabdomioblastos	2+ [E: NICE] Cohorte Williamson, 2010 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995
	Otra variante es la translocación (1;13)(p36;q14): • se presenta en el 20% de los casos y • yuxtapone el gen PAX 7 en el cromosoma 1p36 con el gen FKHR en el cromosoma 13q14 • esta fusión produce un transcripto quimérico en el cual el PAX 7 se une a dominios de DNA que son similares a los del PAX 3	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006
	Los pacientes que presentan esta translocación tienen un mejor pronóstico en comparación a los que tiene PAX3, esto por ser resultado de la amplificación de genes más que por un incremento en la actividad de transcripción.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006
	La translocación 1;13 se presenta en tumores que tienen un patrón histológico mixto embrionario-alveolar o bien en pacientes de edad temprana.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006
	En contraste con el RMS alveolar la variedad embrionaria carece de translocaciones específicas. Aunque pueden presentarse inactivaciones de genes de supresión tumoral, se han encontrado pérdidas de heterocigotidad en múltiples locis relacionados con el cromosoma 11p15.5. Se han reportado múltiples mutaciones puntuales en NRAS y KRAS.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006
	Tanto el RMS alveolar como el embrionario poseen anomalías genéticas características y en más del 50% de los casos se han descrito mutaciones diversas en p53	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995
	El estudio citogenético es importante ya que con él nos podemos orientar al tipo de histológica y pronóstico que tienen los pacientes.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pappo, 1995 Parham, 2006

4.7 Sitios de Presentación

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
	Los sitios más frecuentes de presentación del RMS son: • Cabeza y cuello • Extremidades • Tracto genitourinario Sin embargo, entre otros, se puede presentar en cualquier sitio del cuerpo incluyendo: • tronco • abdomen • paraespinal	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Loeb, 2008
	Cerca del 40% de los RMS se presentan en estructuras de la cabeza y cuello • 25% de estos se presentan en la órbita o conjuntiva • 50% en sitios parameningeos (Senos paranasales, fosa infratemporal/ptérgopalatina, nasofaringe, oído medio y orofaringe) • 25% no orbita no parameningeos	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
	El RMS Genitourinario: • constituye el 23% de estos tumores • se presentan con mayor frecuencia en próstata y vejiga • también se pueden presentar en vagina, y en región paratesticular	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
	El RMS en extremidades : • constituye el 20% de los RMS • ¾ partes de estos tumores corresponden a histología alveolar	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
	De los RMS que se presentan en cabeza y cuello: • 29% son embrionarios • 22% alveolares	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Loeb, 2008

E	De los casos de RMS de extremidades : • 39% es alveolar • 6% embrionario	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Loeb, 2008
E	El 28% de los RMS embrionarios se presentan en: • área genital • vejiga • próstata	4 [E:NICE] Opinión de Expertos Loeb, 2008

4.8 Manifestaciones Clínicas

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	No existe un cuadro clínico característico. • El cuadro clínico depende del sitio inicial de presentación. • La presencia de una masa es el dato que se presenta con mayor frecuencia independientemente del sitio de presentación.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	Se pueden agregar otros síntomas como el dolor y datos obstructivos ocasionados por la compresión del tumor en diversas estructuras. Dependiendo del tiempo de evolución se pueden presentar manifestaciones en otros sitios por enfermedad metastásica.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	En Cabeza y cuello el RMS se puede presentar como: • proptosis, • oftalmoplejía, • congestión nasal o de senos paranasales • obstrucción con o sin descarga mucopurulenta o sanguinolenta • parálisis de nervios craneales • cefalea • vómito • hipertensión intracraneal	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011

E	El RMS en el aparato genitourinario se presenta como: • hematuria • obstrucción urinaria • extrusión de tejido mucosanguíneo o polipoide de tejido transvaginal • masa escrotal • compresión uretral • constipación	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	En extremidades el RMS se presenta como una masa en la región afectada, la cual puede presentarse con: • dolor • enrojecimiento • cambios en la piel • en ocasiones alteraciones en la función	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	Al momento del diagnóstico de RMS presentan enfermedad metastásica del 15 al 25%, y 50% de los casos tienen metástasis en un solo sitio. Los sitios más frecuentes de metástasis son: • Pulmones (50%) • Médula Ósea (20-30%) • Ganglios (20%) • Hueso (10%)	4 [E:NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
R	En pacientes con RMS no hay manifestaciones clínicas características, ya que estas dependen del sitio del tumor primario	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011

4.9 Estudios de Laboratorio y Gabinete

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
E	No hay estudios de laboratorio específicos para el RMS, sin embargo el abordaje inicial para el diagnóstico de RMS debe incluir antes de realizar la biopsia del tumor primario los siguientes estudios: • Biometría Hemática • Radiografía simple del tumor primario • Ultrasonido • Tomografía simple y contrastada del tumor primario • Resonancia Magnética con corte helicoidal del tumor primario	1 [E: NICE] Ensayo Clínico Pappo, 2007 3 [E:NICE] Serie de Casos Kayton, 2006 4 [E:NICE] Opinión de Expertos

		Rodeberg, 2006
E	Cuando encontramos en la biometría hemática alteraciones como anemia o plaquetopenia, nos orienta a pensar en que pueda ocurrir infiltración a en la Medula Ósea.	1 [E: NICE] Ensayo Clínico Pappo, 2007 3 [E:NICE] Serie de Casos Kayton, 2006 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
E	Se debe realizar RX simple del tumor primario especialmente en sitios de extremidades, tronco y cabeza y cuello. El ultrasonido de abdomen y retroperitoneo para estos sitios de presentación nos permite establecer las características y precisar el sitio del tumor primario	1 [E: NICE] Ensayo Clínico Pappo, 2007 3 [E:NICE] Serie de Casos Kayton, 2006
E	Con la finalidad de planear el abordaje quirúrgico inicial, la TAC simple y contrastada con corte helicoidal del primario nos permite establecer con precisión: • el sitio de origen • la extensión del tumor • invasión de zonas circunvecinas	1 [E:NICE] Ensayo Clínico Pappo, 2007 3 [E: NICE] Serie de Casos Kayton, 2006
E	La Resonancia Magnética con Gadolinio indicada para tumores primarios de cabeza y cuello, especialmente sitios parameningeos, paraespinales, pélvicos y en extremidades para delimitar el involucro de los tejidos blandos y de hueso.	1 [E: NICE] Ensayo Clínico Pappo, 2007 3 [E: NICE] Serie de Casos Kayton, 2006 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
E	Una vez que el diagnóstico sea confirmado por histología se debe realizar una evaluación amplia para determinar la extensión de la enfermedad y poder definir adecuadamente el riesgo y el tratamiento.	1 [E: NICE] Ensayo Clínico Pappo, 2007 3 [E: NICE] Serie de Casos

		Kayton, 2006 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
E	Además de los estudios ya mencionados en el abordaje inicial se debe realizar: • Radiografía simple de tórax • TAC de pulmón de alta resolución con ventana para mediastino • Rastreo óseo con tecnecio 99 • Biopsia bilateral de médula ósea • Aspirado de Médula Ósea • TAC de Abdomen y pelvis para primarios de extremidades y genitourinario • En primarios de cabeza y cuello y paraespinales se debe realizar estudios de Líquido Cefaloraquídeo	1 [E: NICE] Ensayo Clínico Pappo, 2007 3 [E: NICE] Serie de Casos Kayton, 2006 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
E	El FDG PET (Flourine -18 fluorodeoxiglucosa) debe ser considerado para evaluar los ganglios linfáticos y permite identificar áreas de enfermedad metastásica posible, que no se haya detectado con estudios de imagen habituales. Estos procedimientos aún están en evaluación y además no son rutinariamente requeridos en los protocolos actuales de tratamiento.	2+ [E: NICE] Cohorte Völker, 2007 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
R	No hay estudios de laboratorio que sean diagnósticos para RMS, sin embargo los pacientes deberán contar con biometría hemática completa, pruebas de función hepática y renal como parte de una evaluación integral previo al inicio de quimioterapia.	B [E: NICE] Ensayo Clínico Pappo, 2007 D [E: NICE] Serie de Casos Kayton, 2006 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
R	En todos los pacientes se deben realizar estudios de Médula Ósea (biopsia bilateral y aspirado) Realizar LCR en sitios parameningeo o paraespinales. Los estudios de imagen que se deben de realizar son: - Radiografía simple del sitio primario - Ultrasonido en primarios abdominales - Tomografía Axial computada o Resonancia Magnética del sitio primario	B [E: NICE] Ensayo Clínico Pappo, 2007 D [E: NICE] Serie de Casos Kayton, 2006 4 [E: NICE]

- Tomografía de pulmón en todos los casos
- Gamagrafía Ósea en todos los casos

Opinión de Expertos
Rodeberg, 2006

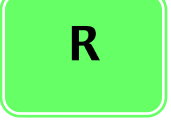
4.10. Diagnóstico

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	Evaluación Quirúrgica Inicial: Para poder determinar la conducta quirúrgica inicial se deberá tomar en cuenta el sitio, el tamaño del tumor y las estructuras adyacentes involucradas. La gran mayoría de los tumores de partes blandas son irresecables al momento del diagnóstico.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
	El procedimiento quirúrgico inicial consiste habitualmente en una biopsia incisional o una resección limitada del tumor similar a la empleada para tumores benignos Esta situación frecuentemente resulta en la presencia de tumor residual macroscópico o márgenes microscópicos positivos para tumor	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
	El tejido obtenido debe ser lo suficientemente representativo para que el patólogo pueda establecer la histología y la sub variedad histológica, ya que es importante para poder establecer la estadificación final del paciente.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
	En caso de poder realizar una resección inicial completa esta debe de incluir al menos 0.5 cm de margen para evitar la presencia de tumor residual microscópico.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
	Dados los buenos resultados en supervivencia de los pacientes con RMS se deben evitar en lo posible la resección de estructuras vitales, que conlleven a la perdida de la función o a resultados cosméticos inaceptables. La resección quirúrgica de enfermedad metastásica al diagnóstico raramente está indicada.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
	La evaluación clínica y radiológica de ganglios es esencial para la evaluación del RMS, un ganglio palpable por clínica o radiológicamente evidente, debe ser siempre histológicamente confirmado.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008

E	La evaluación rutinaria de los ganglios linfáticos, es fundamental en los pacientes con tumores de las extremidades y en la región paratesticular cuando son mayores de 10 años. Esto no implica que la cirugía deba ser radical en el muestreo de estos ganglios ya que es un procedimiento diagnóstico no terapéutico.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
E	El poder identificar la presencia de ganglios linfáticos tiene implicaciones para el tratamiento con radioterapia, supervivencia y pronóstico. Además de ser esencial para definir el grupo de riesgo.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
R	El abordaje quirúrgico inicial, habitualmente es la toma de biopsia para el estudio histopatológico. La exploración de ganglios linfáticos es recomendada exclusivamente en pacientes con RMS de extremidades, genitorurinarios, pélvicos y paratesticulares mayores de 10 años.	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008

4.11 Estadificación

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	La propuesta de Estadificación por el Grupo de Estudio del RMS (IRS) está basada en: - la extensión - la resección inicial del tumor - el estado de los márgenes quirúrgicos - la afección de ganglios linfáticos - la diseminación a distancia Actualmente esta clasificación se debe correlacionar con el sistema TNM para poder definir el grupo de riesgo, debido a la importancia para la asignación de tratamiento y pronóstico.	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
E	Actualmente esta estadificación por el Grupo de Estudio del RMS (IRS) se debe correlacionar con el sistema TNM para poder definir el grupo de riesgo, debido a la importancia para la asignación de tratamiento y pronóstico.	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008

	El RMS se estadifica empleando el Sistema de Estadificación TNM el cual establece el riesgo de acuerdo al sitio de localización en: Favorable; – órbita – cabeza – cuello no parameningeo – tracto biliar – genitourinario (excluyendo próstata y vejiga cuando incluye al trigono) Desfavorable; – tronco – extremidades – próstata – sitios parameningeos (Ver cuadro 1)	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 2+ [E: NICE] Cohorte Arndt, 2001 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
	Esta clasificación también considera: • tamaño del tumor, A o B, dependiendo del diámetro del mismo (mayor o menor de 5 cm) • N, la presencia o no de ganglios • M, si existen o no metástasis al momento del diagnóstico • T, si la afección esta o no confinada a un solo sitio anatómico	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 2+ [E: NICE] Cohorte Arndt, 2001 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
	La clasificación del grupo de riesgo establece el pronóstico del paciente, va de excelente a malo y está determinado por: • la identificación de la etapa inicial (I-IV) • el sitio (favorable o desfavorable) • el tamaño (mayor o menor de 5 cm) • la histología (embrionaria o alveolar) • la presencia de metástasis o ganglios (regionales o a distancia) (Ver cuadro 2)	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006 Loeb, 2008
	Se debe realizar una estadificación cuidadosa de la enfermedad para poder establecer el riesgo, el tratamiento y el pronóstico del paciente.	B [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 D [E: NICE] Opinión de Expertos

Rodeberg, 2006
Loeb, 2008

4.12 Factores Pronósticos

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
	Los factores de riesgo más importantes en los pacientes con RMS son: • etapa • grupo clínico • sitio • tamaño • histología • presencia o no de metástasis o ganglios • edad	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 2+ [E: NICE] Cohorte Donatello, 2008 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
	Con la Clasificación de Riesgos se han dividido a los pacientes en cuatro grupos de pronóstico: • Excelente (supervivencia mayor del 85%) • Muy bueno (supervivencia del 70-85%) • Bueno (supervivencia del 50-70%) • Malo (supervivencia menor del 30%) (Ver Cuadro 3)	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
	La presencia de ganglios positivos al diagnóstico en combinación con otros factores de alto riesgo ha mostrado disminuir la supervivencia libre de evento en pacientes con tumores de histología alveolar, sin embargo este impacto negativo en la supervivencia no se ha observado en pacientes con histología embrionaria.	2+ [E: NICE] Cohorte Rodeberg, 2011
	De acuerdo al riesgo que tienen los pacientes, se clasifican en tres grupos: Riesgo Bajo • Grupo Clínico I, II o III en etapa 1 con histología embrionaria • Grupo Clínico I o II en estadio 2 o 3 con histología embrionaria Riesgo Intermedio: • Grupo Clínico III en estadio 2 o 3 con histología embrionaria • Grupo Clínico I, II, III con estadio 1, 2, 3 de histología	4 [E: NICE] Opinión de Expertos Loeb, 2008

	alveolar Riesgo Alto: • Grupo Clínico IV, estadio 4 de histología embrionaria • Grupo Clínico IV, estadio 4, de histología alveolar	
R	Se deben considerar todos los factores de riesgo establecidos con la finalidad de establecer el tratamiento y el pronóstico del paciente.	B [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 C [E: NICE] Cohorte Donatello, 2008 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011

4.13 Tratamiento

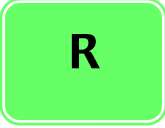
Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
E	Desde 1972 se formó el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), quien ha realizado 5 estudios consecutivos sobre el tratamiento de los pacientes con RMS. En Europa se formó el grupo MMT (Mesenchymal Malignant Tumor) contribuyendo con múltiples estudios de nuevas estrategias de tratamiento para RMS de pobre pronóstico.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001
E	Los principios básicos actuales del tratamiento de los pacientes con RMS se fundamentan en un tratamiento multidisciplinario que depende del análisis de los factores de riesgo de cada paciente y que debe de contar con: • cirugía • quimioterapia • radioterapia	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001
E	Como en otros tumores de alto grado la quimioterapia sistémica: • es empleada para el tratamiento de metástasis a distancia o como una forma de prevenir la progresión de micro metástasis • tiene el objetivo de disminuir el volumen del tumor inicial para hacerlo resecable quirúrgicamente sin que se comprometan órganos vitales (quimioterapia neoadyuvante)	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001

	La quimioterapia sistémica específica varía y depende de la estratificación de riesgo.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001
	TRATAMIENTO PARA RIESGO BAJO E INTERMEDIO Para pacientes de bajo riesgo se recomienda el empleo de VAN: – <u>V</u>incristina – <u>A</u>ctinomicina – <u>C</u>iclofosfamida En este grupo de riesgo con sitios favorables como la órbita, se puede omitir el uso de Ciclofosfamida, por los efectos secundarios a largo plazo de este medicamento.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001
	En pacientes de riesgo intermedio se emplea : • <u>VAC</u> combinado con <u>VAI</u> (Vincristina, Actinomicina e Ifosfamida) Ó • <u>VIE</u> (Vincristina, Ifosfamida y Etoposido) combinado con cirugía y con o sin Radioterapia siendo efectivos para pacientes con RMS localizado o con enfermedad regional de histología embrionaria.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001 Arndt, 2008 Raney, 2011 2+ [E: NICE] Cohorte Raney, 2008 Burke, 2007
	Otros autores han propuesto tratamiento con: • <u>VAC</u> (Vincristina, Doxorrubicina y Ciclofosfamida) • Alternando con IE (Ifosfamida y Etoposido) Obteniendo resultados favorables, sin embargo esto aún está limitado a ciertos grupos en los que incluyen pacientes en Grupo Clínico I y II con histología desfavorable (Alveolar).	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001 Arndt, 2008 Raney, 2011 2+ [E: NICE] Cohorte Raney, 2008 Burke, 2007
	El empleo de doxorrubicina ha sido controvertido en este grupo de pacientes sobre todo por la posibilidad de cardiotoxicidad en los lactantes, sin embargo se puede considerar su empleo dependiendo de la respuesta inicial y la histología del tumor (Alveolar).	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001 Arndt, 2008 Raney, 2011 2+ [E: NICE] Cohorte Raney, 2008 Burke, 2007

E	En pacientes con riesgo intermedio y sitios desfavorables se puede intensificar la dosis de Ciclofosfamida.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist,2001 Arndt, 2008 Raney, 2011 2+ [E: NICE] Cohorte Raney, 2008 Burke, 2007
E	Para este grupo de pacientes también se han realizado ensayos clínicos empleado inhibidores de topoisomerasa 1 como el Topotecan con la finalidad de mejorar la supervivencia y disminuir los efectos tóxicos del esquema clásico de VAC.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Arndt, 2009
E	La mayoría de los ensayos que emplean la combinación de VAC combinado con Topotecan/Ciclofosfamida no demostraron ser superiores al esquema convencional de VAC, por lo que actualmente no se recomienda la adición de estos medicamentos en este grupo de pacientes. Actualmente se está explorando el empleo de otros fármacos como el Irinotecan.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Arndt, 2009
R	El tratamiento con quimioterapia en pacientes con: • bajo riesgo debe ser VAC • riesgo intermedio VAC combinado con VAI o VIE • histología desfavorable se puede considerar la inclusión de Doxorrubicina	B [E: NICE] Ensayo Clínico Crist,2001

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
E	TRATAMIENTO PARA PACIENTES DE ALTO RIESGO Los pacientes con RMS con factores de alto riesgo tienen una posibilidad pobre de supervivencia por lo que se han empleado múltiples esquemas de tratamiento en los cuales se combinan diferentes fármacos.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Chisholm, 2007
E	Actualmente en este grupo de pacientes se está evaluando la respuesta a un tratamiento de ventana que permitiera a estos pacientes mayor posibilidad de supervivencia. Dentro de las diferentes ventanas se ha empleado el Carboplatino como única droga obteniendo remisiones completas o parciales hasta en 31% de los pacientes, con una toxicidad aceptable, pero la eficacia ha sido moderada en este grupo de pacientes.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Chisholm, 2007

E	Otros esquemas de ventana evaluados en pacientes de alto riesgo son: • Ifosfamida con Doxorrubicina con una respuesta global incluyendo parcial y completa de 52% • Ifosfamida con Etoposido con respuesta del 41% • Vincristina con Melfalan respuesta del 52% • Topotecan con 49% de respuesta • Topotecan con Ciclofosfamida con 50% de respuesta • Irinotecan con una respuesta de 45%	2+ [E: NICE] Cohorte Lager, 2006
E	Para la terapia de mantenimiento en pacientes de alto riesgo se han propuesto diversos esquemas de tratamiento intenso que incluyen la combinación de Vincristina, Ifosfamida, Etoposido, Ciclofosfamida y Doxorrubicina, alcanzando respuestas de hasta el 45.8% ± 11.2%, sin embargo este tipo de regímenes se han asociado con alta toxicidad hematológica.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Navid, 2006
E	También se ha observado que la combinación de Vincristina, Doxorrubicina y Ciclofosfamida (VAC) alternado con Ifosfamida y Etoposido es efectiva, sin embargo para tratar de mejorar la supervivencia de estos pacientes se está explorando la administración concomitantemente de Irinotecan como radio sensibilizador en pacientes de reciente diagnóstico con factores de alto riesgo.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Arndt, 2008
E	Se han empleado ciclos secuenciales de altas dosis de quimioterapia con rescate de células progenitoras hematopoyéticas sin que se observe un beneficio en la supervivencia de los pacientes con RMS de alto riesgo como son los metastásicos.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Bisogno, 2009 1- [E: NICE] Klingebiel, 2008
E	La enfermedad metastásica es el predictor individual más importante del pronóstico de RMS alcanzando una supervivencia libre de evento a tres años de solo 25%.	2+ [E: NICE] Cohorte Rodeberg, 2011
E	En pacientes con RMS: • El sitio más frecuente de metástasis es el pulmón. • Los que tienen solo este sitio de metástasis tienen mejor pronóstico que aquellos con otros sitios. • En algunas series se ha observado que estos pacientes tienen mayor frecuencia de histología favorable y de localización parameningea pudiendo esto influir en la posibilidad de supervivencia.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico McDowell, 2010

	En el estudio IRS IV se observó que: - La presencia de dos o menos sitios de enfermedad metastásica y la presencia de histología embrionaria conlleva a un mejor pronóstico en los pacientes metastásicos. - Una edad mayor de 11 años se ha identificado como factor pronóstico adverso en este grupo de pacientes.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Pappo, 2007
	Para el tratamiento de las metástasis pulmonares el rol de la biopsia y la radioterapia no es claro y aún están en evaluación nuevas drogas para el tratamiento de estos pacientes como son las fases de ventana con Irinotecan y con altas dosis de quimioterapia. Hasta el momento el tratamiento local de metástasis pulmonares no ha aumentado la posibilidad de supervivencia de estos pacientes.	2+ [E: NICE] Cohorte Donatello, 2011
	El tratamiento para pacientes de alto riesgo debe incluir dosis altas de agentes de quimioterapia como VAC alternado con IE o doxorubicina. Actualmente se están explorando las terapias con fases iniciales de ventana, así como la administración de otros medicamentos como el Irinotecan.	B [E: NICE] Ensayo Clínico Bisogno, 2009 Arndt, 2008 Chisholm, 2007 C [E: NICE] Ensayo Clínico Klingebiel, 2008

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD REFRACTARIA O RECURRENTE Los factores que deben ser considerados ante cualquier paciente con evidencia de recurrente es, definir el tiempo de la recurrencia, que puede ser: - durante el tratamiento - dentro de los primeros 6-12 meses de haber terminado el tratamiento - más de 12 meses de haber terminado el tratamiento	2+ [E: NICE] Cohorte Chisholm, 2011 1+ [E: NICE] Ensayo clínico Bisogno, 2009 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
	El otro factor importante es: - la extensión de la enfermedad al momento de la recurrencia si es: - localizada - diseminada - la extensión de la enfermedad al diagnóstico y el tratamiento previo recibido: - intensidad de la quimioterapia - empleo de RT	2+ [E: NICE] Cohorte Chisholm, 2011 1+ [E: NICE] Ensayo clínico Bisogno, 2009 4

	Esto con la finalidad de establecer el pronóstico de los pacientes y el tratamiento a seguir.	[E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	Los pacientes que recaen durante el tratamiento tienen un peor pronóstico que si recaen una vez que se haya concluido el mismo. El 95% de las recaídas ocurren en los primeros tres años del diagnóstico. Se ha observado que las recurrencias diseminadas en pacientes con histología alveolar tienen un peor pronóstico.	2+ [E: NICE] Cohorte Chisholm, 2011 1+ [E: NICE] Ensayo clínico Bisogno, 2009 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	La supervivencia post recaída en pacientes tratados en IRS a 3 años fue: • para el grupo clínico 1 del 48% • para el grupo clínico 2 fue del 12% • para el grupo clínico 3 del 11% • para el grupo clínico 4 del 8%	2+ [E: NICE] Cohorte Chisholm, 2011 1+ [E: NICE] Ensayo clínico Bisogno, 2009 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	Se han empleado múltiples agentes solos y en combinación. De los más recientes que se han utilizado es el Irinotecan administrado diariamente por 5 días en dos cursos alcanzando respuestas de hasta 16% en este grupo de pacientes. También se han empleado para pacientes refractarios o en recaída esquemas combinando Irinotecan con Vincristina obteniendo respuesta de entre 26-36% con supervivencias globales a 1 año que van desde el 55 al 60%	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Mascarenhas, 2010 Bisogno, 2009 Vasal, 2007
E	Otros esquemas que se han utilizado es la combinación de Ciclofosfamida y Topotecan los cuales son activos contra Rabdomiosarcoma produciendo respuesta parciales, pero no se ha podido aumentar la supervivencia de este grupo de pacientes. También se ha empleado Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido y la combinación de Carboplatino y Etoposido.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico McDowell, 2010 Saylors, 2001 2+ [E: NICE] Cohorte Donatello, 2011

E	El trasplante de médula ósea está bajo investigación, sin embargo los estudios realizados a la fecha en pacientes que recaen y que reciben QT intensa seguida de rescate con células progenitoras hematopoyéticas, no han mostrado mejoría en la supervivencia.	2+ [E: NICE] Cohorte Donatello, 2011
E	Dada la pobre supervivencia que tienen los pacientes con RMS recurrente o con recaída , se están evaluando otras alternativas de tratamiento con son las terapias inmunológicas y otras intervenciones biológicas que inhiben la vía de la tirocin cinasa y el receptor de IGF -1 algunos de estos medicamentos incluyen al Trastuzumab y Rituximab	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	También se han recomendado algunos agentes que muestras ser prometedores para el manejo de estos tumores como son los inhibidores de la angiogénesis y otros como son los que inhiben el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), sin embargo aún están en fase de estudio.	2+ [E: NICE] Cohorte Oberlin, 2008
R	Ante un paciente con recurrencia o recaída de RMS es fundamental establecer los factores de riesgo presentes al momento de la recaída para poder definir la mejor estrategia de tratamiento. Se pueden emplear nuevas drogas aún en fase de estudio de su eficacia.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico McDowell, 2010 Bisogno, 2009 Saylors, 2001 2+ [E: NICE] Cohorte Chisholm, 2011 Donatello, 2011 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
E	Tratamiento Quirurgico: - La cirugía es el abordaje inicial en todos los casos de RMS. - La excisión primaria se recomienda en aquellos casos en que se puede realizar una resección completa sin que esta sea mutilante funcional y cosmética.	2+ [E: NICE] Cohorte Cecchetto, 2003

E	Los pacientes que tienen biopsia inicial o resección quirúrgica con residual macroscópico deben ser considerados para el control local de la enfermedad mediante cirugía del tumor residual posterior a la quimioterapia neoadyuvante.	2+ [E: NICE] Cohorte Cecchetto, 2003
E	Los procedimientos multilantes, anatómicos o funcionales , solo se deben realizar cuando no existe respuesta a la quimioterapia o radioterapia o cuando la enfermedad progresa, como: - la exanteración pélvica - las derivaciones urinarias o enterales	2+ [E: NICE] Cohorte Cecchetto, 2003
E	El estudio IRS III, demostró que la cirugía de segunda vista (second look) tiene un impacto favorable en la supervivencia de pacientes con RMS de tronco y extremidades, no así en aquellos con RMS de cabeza y cuello.	2+ [E: NICE] Cohorte Seitz, 2011 Raney, 2010 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
E	La cirugía de segunda vista: - es importante para evaluar la respuesta al tratamiento (quimioterapia) y como parte del control local - la meta es la resección total del tumor residual - el beneficio no se ha podido establecer en todos los casos	2+ [E: NICE] Cohorte Seitz, 2011 Raney, 2010 Cecchetto, 2003 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
E	Los pacientes que se benefician más de este tipo de cirugía son aquellos con RMS localizados en: - extremidades - tronco - pelvis - genitourinarios	2+ [E: NICE] Cohorte Seitz, 2011 Raney, 2010 Cecchetto, 2003 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
E	La cirugía de segunda vista en pacientes con RMS de otros sitios es limitada ya que la posibilidad de encontrar tumor residual viable es baja, dichos sitios son: - cabeza - orbita - parameníngeos - próstata	2+ [E: NICE] Cohorte Seitz, 2011 Raney, 2010 4 [E: NICE]

		Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
R	El protocolo IRS III recomienda la realización de una cirugía de segunda vista en pacientes con RMS localizado con residual macroscópico en quienes el tumor residual no ha desaparecido radiológicamente después de 20 semanas de tratamiento con quimioterapia y radioterapia, siendo el objetivo de la cirugía la resección completa del tumor.	C [E: NICE] Cohorte Seitz, 2011 Raney, 2010 Cecchetto, 2003 D [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
R	La cirugía de segunda vista se recomienda en pacientes con tumor residual de: • extremidades • tronco • retroperitoneo • vejiga • pelvis	C [E: NICE] Cohorte Seitz, 2011 Raney, 2010 D [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
E	CONSIDERACIONES QUIRURGICAS ESPECIALES En pacientes con RMS de perineo y ano se deben incluir en el grupo de alto riesgo por la alta incidencia de involucro de ganglios linfáticos regionales, por lo que deben someterse a revisión quirúrgica de estos ganglios para su adecuada estadificación. El tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica pulmonar no ha mostrado aumentar la supervivencia.	2+ [E: NICE] Cohorte Donatello, 2011 Blakely, 2003 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
R	Cualquier ganglio palpable o radiológicamente visible deber ser evaluado histológicamente, así mismo en pacientes con tumores de extremidades y en sitios parameningeos mayores de 10 años de edad. El muestreo de ganglios linfáticos siempre debe realizarse por técnica abierta.	B [E: NICE] Cohorte Blakely, 2003 C [E: NICE] Cohorte Donatello, 2011 D [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
R	En RMS de extremidades, pélvicos, genitourinarios y paratesticulares ante la presencia de enfermedad en ganglios regionales se recomienda realizar evaluación del siguiente relevo ganglionar ya que esto conlleva implicaciones en la decisión del tratamiento y el pronóstico	B [E: NICE] Cohorte Blakely, 2003 C [E: NICE]

		Cohorte Donatello, 2011 D Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
--	--	--

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA La Radioterapia (RT) : - es una de las modalidades de tratamiento más importantes en RMS especialmente en pacientes con factores de riesgo desfavorables y en grupos clínicos II y III - ha ido modificándose debido a las secuelas a largo plazo derivadas de este tratamiento - ha ido modificado también la dosis recomendada	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011 Rodeberg, 2006
E	La indicación de la dosis depende de varios factores como son: - edad - sitio de la enfermedad inicial - histología - respuesta inicial al tratamiento con quimioterapia - extensión del tumor residual detectado después de la cirugía	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	La RT es especialmente importante para RMS localizados en: - tronco - pelvis - parameníngeos	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico McDowell, 2010 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
E	La RT en lactantes se establece para un grupo limitado, en los que no se ha observado una adecuada respuesta al tratamiento con quimioterapia y cirugía Los pacientes que presentan una histología desfavorable (Alveolar) deben recibir RT independientemente del sitio y el estadio.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico McDowell, 2010 4 [E: NICE] Opinión de Expertos

		Rodeberg, 2006
E	Existen varias opciones de RT que van desde: - la RT externa como la conformación tridimensional - la RT de intensidad modulada - la RT fraccionada estereotáctica - terapias con haz de protones	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011 Rodeberg, 2006
E	Dentro de las opciones de RT interna esta la braquiterapia que está indicada en: - tumores pequeños - vagina - vulva - vejiga - próstata - cabeza - cuello	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011 Rodeberg, 2006
E	Es obligatorio planear la técnica de RT a seguir con la finalidad de reducir efectos secundarios en los tejidos circunvecinos al tumor para evitar secuelas a largo plazo	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011 Rodeberg, 2006
E	El tiempo de aplicación de la RT en los Rabdomiosarcomas depende mucho del sitio de presentación, y habitualmente se recomienda que debe ser entre la semana 8 a 12 una vez iniciado el tratamiento.	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
R	Se recomienda que el tiempo de aplicación de la RT debe ser entre la semana 8 a 12 una vez iniciado el tratamiento	B [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 D [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
R	La mayoría de los grupos colaborativos en Europa y América recomiendan una dosis que va de 40 a 55 Gy.	B [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 B [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001 D

		[E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011 Rodeberg, 2006
E	El IRS ha propuesto que el tratamiento para sitios parameníngeos debe iniciar: • de forma temprana • en las primeras dos semanas del diagnóstico • concomitante con la quimioterapia	1+ [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 4 [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
R	Los grupos Europeos recomiendan el empleo de RT en estos sitios de manera más tardía.	B [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 D [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
R	La RT holocraneal así como la quimioterapia intratecal en RMS parameníngeos se recomendaban en los primeros ensayos de tratamiento con la finalidad de disminuir el riesgo de diseminación meníngea, pero en la actualidad esta forma de tratamiento ha sido abandonada y no se recomienda en forma rutinaria, quedando su empleo solo indicado en casos de enfermedad intracraneana y líquido cefalorraquídeo positivo al diagnóstico de la enfermedad.	B [E: NICE] Cohorte Meza, 2006 D [E: NICE] Opinión de Expertos Rodeberg, 2006
E	Las indicaciones de RT se pueden definir de acuerdo al estadio clínico: • Pacientes del grupo I del IRS con resección completa inicial. • Pacientes del grupo II del IRS con enfermedad microscópica residual después de la cirugía. • Pacientes del grupo III por IRS quienes no tienen una cirugía completa.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Stevens, 2005 2+ [E: NICE] Ensayo Clínico Raney, 2011 2+[E: NICE] Cohorte Oberlin, 2008 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011

R	Pacientes del grupo I del IRS con resección completa inicial la RT se puede omitir en aquellos que tienen histología favorable (embrionaria).	B [E: NICE] Ensayo Clínico Stevens, 2005 C [E: NICE] Ensayo Clínico Raney, 2011 C [E: NICE] Cohorte Oberlin, 2008 D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	Para pacientes del IRS grupo II con enfermedad microscópica residual después de la cirugía la indicación de RT es debatida. Los grupos Europeos especialmente el CWS demostró que el control local de la enfermedad a 5 años fue mejor en los pacientes que recibieron RT comparando contra aquellos que no la recibieron (83% vs. 65%).	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Stevens, 2005 2+ [E: NICE] Ensayo Clínico Raney, 2011 2+ [E: NICE] Cohorte Oberlin, 2008 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
R	Para pacientes del IRS grupo II con enfermedad microscópica residual después de la cirugía el concepto más aceptado es tratar de evitar la irradiación amplia del tumor y especialmente en pacientes con factores de buen pronóstico.	B [E: NICE] Ensayo Clínico Stevens, 2005 C [E: NICE] Ensayo Clínico Raney, 2011 C [E: NICE] Cohorte Oberlin, 2008 D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011

R	Para pacientes del grupo III por IRS quienes no tienen una cirugía completa la RT juega un papel fundamental para el control local de la enfermedad. La única excepción para omitir la RT para este grupo puede ser el RMS embrionario que se origina en sitios favorables como la órbita y algunos sitios genitourinarios favorables en quienes con QT se logran respuestas completas	B [E: NICE] Ensayo Clínico Stevens, 2005 C [E: NICE] Ensayo Clínico Raney, 2011 C [E: NICE] Cohorte Oberlin, 2008 D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	La RT intersticial puede ser útil en situaciones específicas para tumores pequeños en regiones de cabeza y cuello y genitourinario	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico Stevens, 2005
R	En este grupo de pacientes en quienes con el tratamiento con quimioterapia desaparece por completo la enfermedad visible radiográficamente y que tienen bajo riesgo no se recomienda el control local de la enfermedad con radioterapia.	B [E: NICE] Ensayo Clínico Stevens, 2005
R	En RMS parameningeo se recomienda la Radioterapia en las primeras dos semanas de haber iniciado el tratamiento ya que esto beneficia un mejor control local de la enfermedad, dado que la posibilidad de resección inicial de estos pacientes es muy limitada. Aún hay controversia en la posibilidad de dar Radioterapia en etapas más tardías al intensificar la quimioterapia inicial, y los resultados que actualmente existen no son concluyentes.	C [E: NICE] Cohorte Bisogno, 2008 C [E: NICE] Ensayo Clínico Douglas, 2007
E	En pacientes que presentan recaída o recurrencia de la enfermedad la radioterapia se puede considerar en los casos en los que no se haya recibido RT previa en el sitio de la recaída y rara vez se puede incrementar la dosis de RT. Si la recaída es en otros sitios no radiados siempre se debe considerar este tratamiento especialmente en aquellos pacientes en quienes el abordaje quirúrgico es limitado.	1+ [E: NICE] Ensayo Clínico McDowell, 2010

R	La indicación de Radioterapia en los pacientes con RMS dependerá de la localización del tumor, la edad, el grupo de riesgo y la histología que presente el tumor, si ha recibido o no radioterapia en el sitio de la recaída, considerándose el tratamiento especialmente en aquellos pacientes en quienes el abordaje quirúrgico es limitado.	B [E: NICE] Ensayo Clínico Crist, 2001 Cohorte Meza, 2006 4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011 Rodeberg, 2006
---	---	---

4.14 Manejo de Soporte

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
E	La mejoría en la supervivencia de los pacientes con RMS ha aumentado notablemente en los últimos años, debido al tratamiento integral del paciente lo cual además del tratamiento a base de quimioterapia, radioterapia y cirugía incluye el tratamiento de sostén.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
R	El manejo de sostén es importante para los pacientes con RMS, debe incluir: - Terapia antiemética - Uroprotección con MESNA - Medidas de cardioprotección - Empleo de factores de colonias de Granulocitos - Medidas Nutricionales - Prevención de Mucositis	D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
R	Dado que los protocolos de QT y RT empleados habitualmente en pacientes con RMS incluyen antineoplásicos altamente emetogénicos como la Ifosfamida y Doxorrubicina; se recomienda utilizar terapia antiemética de manera concomitante con la QT. En pacientes pediátricos se emplean antagonistas selectivos de los receptores de serotonina 5HT como el Ondansetrón.	D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	Debido a que la combinación de agentes de QT ocasiona mielosupresión severa los pacientes deben recibir soporte con Factores Estimuladores de Colonias de Granulocitos y Macrófagos. En pacientes pediátricos se emplean estos medicamentos para disminuir el tiempo de neutropenia y por lo tanto el riesgo de	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011

	infecciones graves que pongan en peligro su vida	
E	En pacientes con RMS de riesgo intermedio y alto se emplean medicamentos como la Ifosfamida y dosis altas de Cilcofosfamida, que pueden causar cistitis hemorrágica. por lo que se recomienda el empleo de MESNA para disminuir la frecuencia de esta complicación	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
R	Se recomienda el empleo de MESNA para disminuir la frecuencia de Cistitis Hemorrágica en pacientes que se manejan con Ifosfamida y Ciclofosfamida.	D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	En pacientes que se tratan con antracíclicos , especialmente doxorubicina, tienen riesgo de desarrollar cardiotoxicidad , manifestada ya sea de manera aguda, subaguda o crónica. En pacientes supervivientes de cáncer se ha observado una alta mortalidad debido a complicaciones cardíacas.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
R	Los pacientes que se manejan con antracíclicos existe el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad y una alta mortalidad por complicaciones cardíacas, por lo que se recomienda el empleo de medidas cardioprotectoras como el tiempo de infusión de los antracíclicos y medicamentos que disminuyen este riesgo como el Dexrazoxane .	D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	El RMS es un tumor que conlleva efectos secundarios importantes en el estado nutricional de los pacientes, comprometiendo la nutrición por la propia enfermedad y el tratamiento oncológico, aunado a que algunos de estos tumores se originan en sitios de cabeza y cuello.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
R	Se recomienda iniciar de forma temprana un soporte nutricional de acuerdo a la edad y requerimientos de los pacientes con RMS.	D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	Los pacientes con RMS que reciben QT y RT en el área de cabeza y cuello pueden desarrollar inflamación en las mucosas (mucositis) lo que compromete la alimentación del paciente y contribuye al desarrollo de procesos infecciosos graves.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011

R	Se recomienda de manera temprana y preventiva el inicio de medidas que intensifiquen la higiene bucal mediante el empleo de soluciones con Bicarbonato y algunos geles bi adherentes protectores de la mucosa	D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
--	--	---

4.15 Efectos Tardíos

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	Debido a los efectos secundarios de los farmacos, se ha buscado disminuir las dosis de quimioterapia y limitar el empleo de agentes alquilantes y RT de ahí la importancia de definir el grupo de riesgo para implementar el tratamiento óptimo de acuerdo al riesgo y que conlleve los menores efectos secundarios.	4 [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	Existen efectos tardíos que resultan del tratamiento que reciben los pacientes con RMS entre los más frecuentes se encuentran: • Cardiotoxicidad secundaria principalmente a antracíclicos como doxorubicina • Segundas Neoplasias debido al empleo de alquilantes y epipodofilotoxinas como el Etoposido y a Radioterapia • Alteraciones de la función renal derivados del empleo de medicamentos como son la Ifosfamida y Ciclofosfamida • Alteraciones musculo esqueléticas derivadas del tratamiento con Radioterapia • Alteraciones endocrinológicas secundarias tanto a la quimioterapia como a la Radioterapia	D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011
R	Los pacientes con RMS pueden presentar efectos tardíos derivados del tratamiento por lo que deben tener una vigilancia estrecha al termino del mismo al menos durante cinco años.	D [E: NICE] Opinión de expertos Pizzo, 2011

5. Anexos

5.1 Cuadros

Cuadro 1. Estadificación TNM pre tratamiento para RMS

Estadio	Sitio	Invasividad –T	Tamaño-T	N Ganglios	M Metástasis
I	Orbita	T1 o T2	a o b	NO, N1 o NX	M0
	Cabeza y Cuello excluye parameníngeos	T1 o T2	a o b	NO, N1 o NX	
	Genitourinario (excluye vejiga y próstata)	T1 o T2	a o b	NO, N1 o NX	
II	Vejiga/Próstata	T1 o T2	A	NO o NX	
	Extremidades	T1 o T2	a	NO o NX	
	Parameníngeos	T1 o T2	a	NO o NX	
	Otros*	T1 o T2	a	NO o NX	
III	Vejiga/Próstata	T1 o T2	A	N1	
	Extremidades	T1 o T2	b	NO, N1, NX	
	Parameníngeos	T1 o T2	b	NO, N1, NX	
	Otros*	T1 o T2	b	NO, N1, NX	
IV	Todos	T1 o T2	a o b	NO, NX	M1

T1. Confinado al sitio anatómico de origen

T2. Extensión más allá del sitio de origen a ≤ 5 cm de diámetro b ≥ 5 cm de diámetro

NO Sin afección clínica a ganglios, N1 involucro clínico, NX estatus desconocido

M0 Sin Metástasis M1 Con metástasis presentes

* Incluye tronco, retroperitoneo, paraespinal

Cuadro 2. Estadificación por Grupo Clínico

IA	Tumor localizado, confinado al sitio de origen, completamente resecado
IB	Tumor localizado, infiltra más allá del sitio de origen, completamente resecado
IIA	Tumor localizado, con resección macroscópica completa pero con enfermedad microscópica residual
IIB	Enfermedad diseminada localmente a ganglios regionales completamente resecados
IIC	Diseminación a ganglios regionales con resección macroscópica, pero con enfermedad microscópica positiva en bordes quirúrgicos
IIIA	Tumor macroscópico residual posterior a toma de biopsia
IIIB	Enfermedad macroscópica posterior a tumorectomía mayor del 50%
IV	Cualquier tamaño de tumor primario, con o sin involucro de ganglios regionales, con enfermedad metastásica a distancia independientemente del abordaje quirúrgico primario

Cuadro 3. Clasificación de Riesgo

Pronóstico	Etapas	Grupo	Sitio	Tamaño	Edad (años)	Histología	Metástasis	Ganglios
Excelente (>85%)	1	I	Favorable	a o b	<21	Embrionario	No	NO
	1	II	Favorable	a o b	<21	Embrionario	No	NO
	1	III	Orbita	a o b	<21	Embrionario	No	NO
	2	I	Desfavorable	a	<21	Embrionario	No	NO o NX
Bueno (70-85%)	1	II	Favorable	a o b	<21	Embrionario	No	N1
	1	III	Orbita	a o b	<21	Embrionario	No	N1
	1	III	Favorable	a o b	<21	Embrionario	No	NO, N1, NX
	2	II	Desfavorable	a	<21	Embrionario	No	NO, NX
	3	I o II	Desfavorable	a	<21	Embrionario	No	N1
	3	I o II	Desfavorable	b	<21	Embrionario	No	NO, N1, NX
Bueno (50-70%)	2	III	Desfavorable	A	<21	Embrionario	No	NO, NX
	3	III	Desfavorable	a	<21	Embrionario	No	N1
	3	III	Desfavorable	a	<21	Embrionario	No	NO, NX, N1
	1,2,3	I, II, III	Favorable o Desfavorable	a o b	<21	Alveolar	No	NO, NX, N1
	4	I, II, III, IV	Favorable o Desfavorable	a o b	<10	Embrionario	Si	NO, N1
Malo (<30%)	4	IV	Favorable o Desfavorable	a o b	>10	Embrionario	Si	NO, N1
	4	IV	Favorable o Desfavorable	a o b	<21	Alveolar	Si	NO, N1

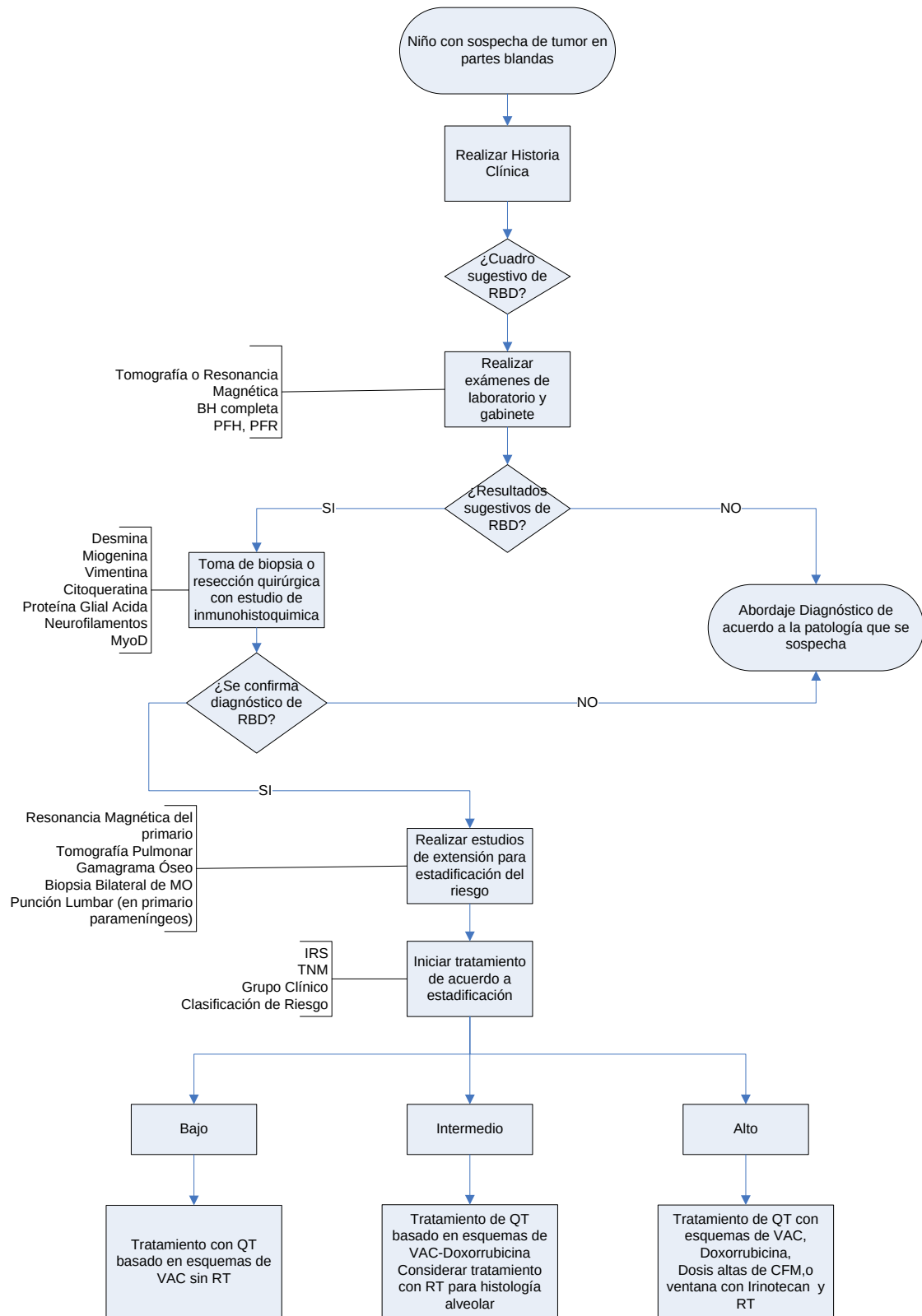
6. GRADACIÓN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES (NICE)

Cuadro 1. Niveles de evidencia de estudios de intervención National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

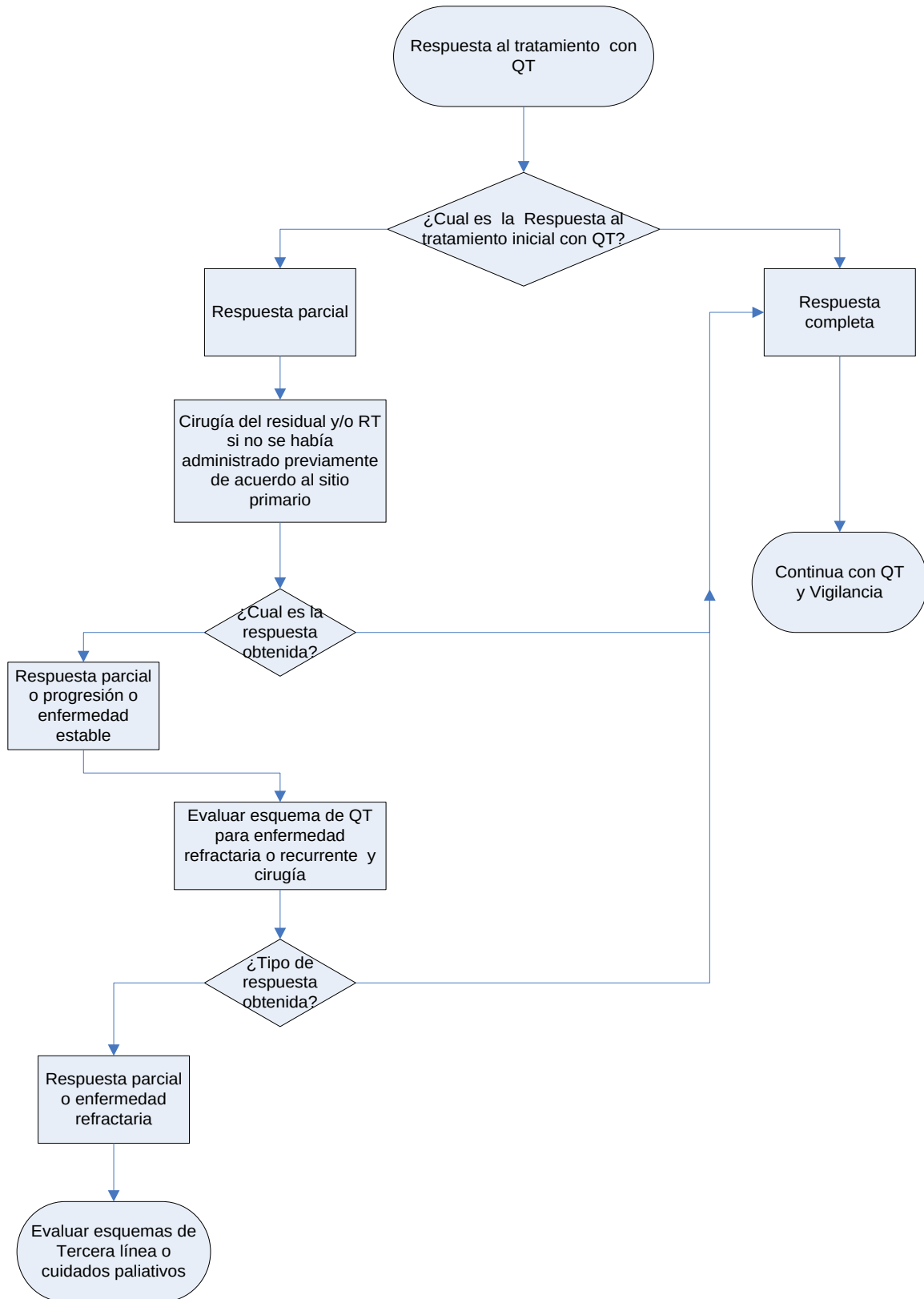
Tipo de estudio	Puntuación
-Metanálisis de gran calidad -Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o -Ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.	1++
-Metanálisis de gran calidad -Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o -Ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos	1+
-Metanálisis de gran calidad -Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o -Ensayos clínicos aleatorizados con riesgo alto de sesgos.	1-
-Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o de casos-contróles, o -Estudios de cohorte o de casos-contróles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.	2++
-Estudios de cohortes o de casos-contróles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.	2+
-Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.	2-
-Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos	3
-Opinión de expertos	4

Cuadro 2. Estudios de intervención. Clasificación de las recomendaciones

Estudio	Puntuación
-Al menos un metanálisis, o un ensayo clínico aleatorio categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población diana, o -Una revisión sistemática o un ensayo clínico aleatorio o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados -Evidencia a partir de una apreciación de NICE.	A
-Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++ que sean directamente aplicables a la población objeto y demuestren globalmente consistencias de los resultados, -Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+	B
-Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o -Extrapolación de estudios calificados como 2++	C
-Evidencia nivel 3 o 4, o -Extrapolación de estudios calificados como 2+, o -Consenso formal	D
-Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía.	D (BPP)
-Recomendaciones a partir del manual para procedimientos de intervención de NICE.	IP



Algoritmo 1: Ruta diagnóstica e inicio de tratamiento de Rabdomiosarcoma de acuerdo a estadificación..



Algoritmo 2: Respuesta y alternativas al tratamiento con QT y RT.

7. GLOSARIO

1. **Actina.-** Tinción de inmunohistoquímica, la cual tiene afinidad por las fibras musculares delgadas del sarcómero. Útil para el diagnóstico de sarcomas.
2. **Actinomicina D.-** Medicamento antineoplásico de la familia de los antibióticos antitumorales, se aísla de la bacteria del género *Streptomyces*.
3. **Anemia.-** Enfermedad hematológica, que se debe a una alteración de los componentes sanguíneos, determinada por una disminución de la masa eritrocitaria que condiciona una concentración baja de hemoglobina
4. **Aspirado de médula ósea.-** Procedimiento en el que se extraen células del interior de un hueso, para estudiar su morfología y contenido celular
5. **Banda Z.-** Parte de la estructura de la fibra muscular
6. **Biopsia de Médula Ósea.-** Procedimiento en el cual se extrae tejido sólido (hueso) para estudiar el contenido celular de la médula ósea
7. **Braquiterapia.-** Es una forma de tratamiento radioterapéutico donde isótopos radioactivos se colocan dentro de la zona que requiere tratamiento. Requiere de la colocación precisa de fuentes de radiación directamente en el sitio del tumor.
8. **Carboplatino.-** Medicamento antineoplásico de la familia de los alquilantes no clásicos.
9. **Cardiotoxicidad.-** Afección cardíaca secundaria al empleo de antracíclicos. Su principal manifestación es como insuficiencia cardíaca.
10. **Ciclofosfamida.-** Medicamento antineoplásico que pertenece al grupo de los alquilantes empleado para el tratamiento de múltiples enfermedades neoplásicas.
11. **Citogenética:** Estudia la estructura, función y comportamiento de los cromosomas. Incluye análisis de Bandeo G en cromosomas, otras técnicas de bandeo citogenético, y también la citogenética molecular del tipo de hibridación por fluorescencia in situ (FISH) e hibridación por genómica comparativa (CGH).
12. **Citoplasma.-** Es la parte de la célula que se encuentra entre el núcleo celular y la membrana plasmática. Consiste en una emulsión coloidal y contiene a los organelos celulares encargados de diferentes funciones en la comunicación intracelular.
13. **Desmina.-** Es una proteína que es codificada por el gen DES en los humanos
14. **Doxorrubicina.-** Es un medicamento antineoplásico de la familia de los antracíclicos
15. **Eosinófila.-** Coloración púrpura de los núcleos que se aprecia en la tinción de Wright
16. **Estereotáctica.-** Es una clase de radioterapia que se caracteriza por el hecho de que tanto el sistema de posicionamiento del paciente como el sistema de emisión de la radiación tienen una alta precisión geométrica (de unos pocos milímetros). Esto la hace altamente adecuada para tratar lesiones pequeñas minimizando el daño sobre los tejidos sanos circundantes.
17. **Etopósido.-** Medicamento antineoplásico cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la topoisomerasa II
18. **Excisión.-** Es la remoción completa de un órgano, tejido o tumor
19. **Exanteración.-** Se refiere al tratamiento quirúrgico radical de una enfermedad oncológica avanzada
20. **Factor de Crecimiento Vascular Endotelial.-** Proteína señalizadora implicada en la angiogénesis, su acción está dirigida a las células del endotelio vascular para inhibir la angiogénesis y es útil en tumores que expresan este factor.

21. **Gray.-** Es la dosis de radiación absorbida de radiación ionizante. Es definido como la absorción de un joule de radiación ionizante por un kilogramo de materia.
22. **Heterocigocidad.-** Presencia de alelos diferentes en uno o más locis cromosómicos.
23. **Hiperdiploide.-** Número de cromosomas mayor al de una célula diploide.
24. **Hipercromático.-** Es el estado del núcleo que sugiere malignidad. Se caracteriza por un incremento en la coloración de los núcleos
25. **Holocraneal.-** Termino que se refiere a la extensión completa del cráneo
26. **Ifosfamida.-** Es un medicamento alquilante del grupo de las oxazafosforinas, empleado para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.
27. **Incidencia.-** Número de casos nuevos de una enfermedad en una población y tiempo determinado
28. **Inmunohistoquímica.-** es un procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico, correctamente fijada e incluida en parafina.
29. **Intratecal.-** Es una de las formas de aplicación de quimioterapia directamente en el canal espinal, se emplea para tratar ciertos tipos de cáncer.
30. **Irinotecan.-** Medicamento antineoplásico cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la topoisomerasa I
31. **Líquido Cefaloraquídeo.-** Sustancia clara e incolora que protege el encéfalo y la médula espinal del daño físico y químico. Transporta oxígeno y glucosa desde la sangre hasta las neuronas y neuroglia. Este circula continuamente a través de las cavidades del encéfalo y de la médula.
32. **Loci.-** Posición fija sobre un cromosoma como la posición de un gen o un marcador genético
33. **Melfalan.-** Agente alquilante bifuncional no clásico no ciclo específico, su principal indicación actualmente es en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
34. **Metástasis.-** Crecimiento de células malignas en lugares diferentes al sitio del tumor primario debido a diseminación de células malignas por diferentes vías como la hetógena y linfática
35. **Microscopia Electrónica.-** Técnica que utiliza haces de partículas de electrones para iluminar y aumentar de tamaño una imagen
36. **Miogénesis.-** Proceso por el cual se da la formación del tejido muscular
37. **Miogenina.-** Es un factor de transcripción específico, involucrado en la reparación y desarrollo del músculo esquelético
38. **MyoD.-** Marcador de diferenciación miogénica temprano que es importante en la regulación de la diferenciación del tejido muscular.
39. **Miosina.-** Tinción de inmunohistoquímica que es específica de la proteína ATPasa dependiente miosina del músculo estriado.
40. **Neoadyuvante.-** Quimioterapia que se administra previo al tratamiento oncológico definitivo (Cirugía o Radioterapia) con la finalidad de cito reducir un tumor y facilitar su tratamiento posterior.
41. **Neurofibromatosis tipo I.-** Enfermedad hereditaria, autosómica dominante, que se origina en células del sistema nervioso y que puede afectar piel, huesos y tejidos blandos. Puede originar tumores que siguen el trayecto de los nervios.
42. **Oftalmoplejía.-** Es un trastorno del sistema oculomotor que produce incapacidad para mover voluntariamente el globo ocular
43. **Oncoproteína.-** Producto protéico derivado de un oncogen

44. **Parameníngeo.**- Sitios especiales que anatómicamente se encuentran próximos al Sistema Nervioso Central y conllevan un pronóstico y tratamiento diferente.
45. **Paratesticular.**- Región anatómica próxima a la región de los testículos, en esta región se originan tumores que pueden ser de naturaleza benigna o maligna.
46. **Plaquetopenia o trombocitopenia.**- Disminución de los niveles plaquetarios circulantes en el torrente sanguíneo.
47. **PET FDG.**- o Tomografía por emisión de positrones es una técnica no invasiva de diagnóstico capaz de medir la capacidad metabólica del cuerpo humano. Al igual que otras técnicas de medicina nuclear se basa en detectar y analizar la distribución tridimensional que adopta en el interior del cuerpo un radiofármaco de vida media ultracorta a través de una inyección intravenosa de ¹⁸F-Fluor-desoxi-glucosa (FDG)
48. **Proptosis.**- Desplazamiento del globo ocular hacia adelante en la órbita
49. **Rabdomiosarcoma.**- Tumor de tejido blando más frecuente en la edad pediátrica, que deriva del mesénquima primitivo y que semeja al músculo estriado fetal
50. **Radioterapia.**- Forma de tratamiento basado en el empleo de Radiaciones ionizantes de alta energía
51. **Radioterapia intersticial.**- Tipo de tratamiento en el que se coloca un implante radioactivo directamente en el tejido (no en una cavidad del cuerpo)
52. **Rastreo Óseo o Gamagrafía.**- Técnica diagnóstica que se basa en la introducción de isótopos radiactivos en el paciente, y se estudia su distribución por un aparato denominado contador a centelleo. La gamagrafía permite indagar la densidad y la forma de los órganos y, de evidenciar la eventual presencia de formaciones tumorales.
53. **Recaída.**- Evidencia de actividad tumoral posterior a que se había suspendido el tratamiento oncológico dado que no había evidencia de enfermedad
54. **Resonancia Magnética.**- Técnica de imagen que emplea la resonancia magnética para crear imágenes a partir de núcleos de átomos en el cuerpo.
55. **Ribosoma.**- Complejo macromolecular de proteínas y ácido ribonucleico que se encuentra en el citoplasma, en las mitocondrias y en los cloroplastos. Se encarga de sintetizar proteínas a partir de la información genética que llega del ADN transcrito en forma de ARN mensajero.
56. **Rituximab.**- Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, que tienen su acción en células que expresan CD20
57. **Sarcomas de Tejidos Blandos.**- Grupo heterogéneo de tumores que derivan del mesénquima primitivo y que pueden originarse en cualquier sitio de los tejidos blandos (músculo, tendones, grasa, cartílago), con excepción del hueso.
58. **Sarcómeros.**- Unidad anatómica y funcional del músculo, se encuentra limitado por dos líneas Z en donde se encuentra una zona A y dos semizonas I
59. **Síndrome de Beckwith Wiedemann.**- Trastorno del crecimiento congénito, presente desde el nacimiento, se asocia a un defecto en el cromosoma 11, se caracteriza por macrosomía, hipoglucemia, onfalocelo y se ha asociado con el desarrollo de algunos tumores como el tumor de Wilms
60. **Síndrome de Costello.**- Síndrome genético raro que se caracteriza por la presencia de cutis laxo, retraso en el desarrollo físico e intelectual y flexibilidad inusual en las articulaciones, se ha asociado con el desarrollo de malignidades.
61. **Síndrome de Li Fraumeni.**- Enfermedad hereditaria, autosómica dominante, que se origina por la mutación en un gen supresor de tumor (P53)
62. **Supervivencia.**- Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte

- 63. **Terapia Intratecal** .- Aplicación de quimioterapia en el espacio intrarraquídeo para tener una acción a nivel de sistema Nervioso Central
- 64. **Tetraploide**.- Se refiere al contenido cromosómico cuatro veces mayor en comparación con una célula diploide.
- 65. **Tomografía Axial Computada (TAC)**.- Técnica de diagnóstico, que se caracteriza por la obtención de imágenes mediante cortes de alguna estructura, obtiene cortes transversales a través de una región específica del cuerpo.
- 66. **Topotecan**.- Medicamento antineoplásico cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la topoisomerasa I
- 67. **Transcripción**.- Proceso para crear una copia de DNA complementario a partir de RNA, antes de la expresión protéica.
- 68. **Translocación**.- Desplazamiento de un segmento de un cromosoma a un nuevo lugar en el genoma
- 69. **Trastuzumab**.- Anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente al antígeno HER 2
- 70. **Vincristina**.- Medicamento antineoplásico de la familia de los alcaloides de la Vinca

8 . Bibliografía

1. Arndt CAS, Donaldson SS, Anderson JR, et al. What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract?. *Cancer* 2001;91:2454-2468
2. Arndt CA, Hawkins DS, Meyer W. Comparison of results of a Pilot Study of Alternating Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide and Etoposide Ifosfamide with IRS-IV in Intermediate Risk Rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:33-36
3. Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, et al. Vincristine, Actinomycin and Cyclophosphamide compared with vincristine, Actinomycin and cyclophosphamide alternating with vincristine, Topotecan, and Cyclophosphamide for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group Study D9803. *J Clin Oncol* 2009;27:5182-5188
4. Baker KS, Anderson JR, Lobe TE, et al. Children from ethnic minorities have benefited equally as other children from contemporary therapy for Rhabdomyosarcoma: A report from the intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2002;20:4428-4433
5. Bisogno G, De Rossi C, Gamboa Y, et al. Improved Survival for Children with Parameningeal Rhabdomyosarcoma: Results from the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1154-1158
6. Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al. Phase II study a protracted irinotecan Schedule in children with refractory or Recurrent Soft Tissue Sarcoma. *Cancer* 2006;106:703-707
7. Bisogno G, Ferrari A, Prete A, et al. Sequential high-dose chemotherapy for children with metastatic rhabdomyosarcoma. *European Journal of Cancer* 2009;45:3035-3041
8. Blakely ML, Andrassy RJ, Raney RB, et al. Prognostic Factors and Surgical Treatment Guidekubes for Children with Rhabdomyosarcoma of the Perineum or Anus: A report of intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I through IV, 1972 through 1997. *J Pediatr Surg* 2003;38:347-353
9. Burke M, Anderson JR, Kao SC, et al. Assessment of response to induction therapy and its influence on 5 year failure-free survival in group III Rhabdomyosarcoma: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV experience A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4909-4913
10. Cecchetto G, Bisogno G, Treuner J, et al. Role of Surgery for Nonmetastatic Abdominal Rhabdomyosarcomas. A report from the Italian and German Soft Tissue Cooperative Groups Studies. *Cancer* 2003;97:1974-80
11. Chisholm JC, Machin D, McDowell, et al. Efficacy of carboplatin given in a phase II window study to children and adolescents with newly diagnosed metastatic soft tissue sarcoma. *European Journal of Cancer* 2007;43:2537-2544
12. Chisholm JC, Marandet J, Rey A, et al. Prognostic Factors After Relapse in Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma: A nomogram to better define patients who can be salvaged with further therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:1319-1325
13. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: results for Patients with non-metastatic Disease. *J Clin Oncol* 2001;19:3091-3102
14. Donatello TM, Int-Veen C, Winkler P, et al Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2008;26:406-413

15. Donatello TM, Winkler P, Boelling T, et al. embryonal rhabdomyosarcoma with metastases confined to the lungs: Report from the CWS Study group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:725-732
16. Douglas JG, Arndt CA, Hawkins DS. Delayed radiotherapy following dose intensive chemotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma (PM-RMS) of childhood. *European Journal of Cancer* 2007;43:1045-1050
17. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, et al. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdiction of the Mexican Republic. Importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC* 2007;7:1-15
18. Ferrari AM, Bisogno G, Macaluso A, et al. Soft Tissue Sarcomas in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1. *Cancer* 2007;109:1406-12
19. Grufferman S, Ruymann F, Ognjanovic S. Prenatal X-ray Exposure and Rhabdomyosarcoma in Children: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1271-1276
20. Kayton ML, Meyers P, Wexler LH, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of alveolar soft part sarcoma in children, adolescents and young adults. *Journal of Pediatric Surgery* 2006;41:187-193
21. Klingebiel T, Boos J, Beske F, et al. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:739-745
22. Lager JJ, Lyden ER, Anderson JR, et al. Pooled Analysis of phase II window Studies in children with contemporary High-Risk metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the soft tissue sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3415-3422
23. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric Soft Tissue Sarcomas. *Surg Clin N Am* 2008;88:615-627
24. Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld P, et al. Randomized Phase II window trial of two schedules of Irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: A report from the children Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4658-4663
25. McDowell HP, Foot ABM, Ellershaw C, et al. Outcomes in paediatric metastatic rhabdomyosarcoma: Results of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study MMT-98. *European Journal of Cancer* 2010;46:1588-1595
26. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer W. Analysis of Prognostic Factors in Patients with Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma Treated on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3844-3851
27. Navid F, Santana VM, Billups CA, et al. Concomitant administration of Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ifosfamide and Etoposide for high-risk sarcoma. *Cancer* 2006;106:1846-1856
28. Oberlin O, Ray A, Lyden E, et al. Prognostic Factors in Metastatic Rhabdomyosarcomas: Results of a Pooled Analysis from United States and European Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:2384-2389
29. Ognjanovic S, Carozza SE, Chow EJ, et al. Birth characteristics and the risk of childhood rhabdomyosarcoma base on histological subtype. *Br J Cancer* 2010;102:227-231
30. Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, et al. Biology and therapy of Pediatric Rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2123-2139
31. Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Two consecutive phase II window trials of Irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:362-369

32. Parham DM, Ellison DA. Rhabdomyosarcoma in Adults and Children. Arch Pathol Lab Med 2006; 130:1454-1465
33. Pollock BH, Kudson Jr, AG. Preventing Cancer in Adulthood: Advice for the Pediatrician. Pizzo PS, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Fifth Edition, Lippincott Williams and Wilkins Ed. 2006: 1617-1628
34. Raney Beverly, Stoner J, Anderson J, et al. Impact of tumor viability at second-look procedures performed before completing treatment on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocol IRS-IV, 1991-1997: a report from the children's oncology group. Journal of Pediatric Surgery 2010;45:2160-2168
35. Raney RB, Chintagumpala M, Anderson J, et al. Results of treatment of patients with superficial Facial Rhabdomyosarcomas on Protocols of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG), 1984-1997. Pediatr Blood Cancer 2008;50:958-964
36. Raney RB, Impact of tumor viability at second-look procedures performed before completing treatment on the intergroup rhabdomyosarcoma study group protocol IRS-IV, 1991-1997: a report from the children's oncology group. Journal Pediatric Surgery 2010;45:2160-2168
37. Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602, Using Vincristine and Dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low risk embryonal Rhabdomyosarcoma: A report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2011;29:1312-1318
38. Rivera Luna R. El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista. México. Editores de Textos Mexicanos. 2007.pp 1-20.
39. Rodeberg D, Paidas C. Childhood Rhabdomyosarcoma. Seminars in Pediatric Surgery 2006;15:57-62
40. Rodeberg D, Arndt C, Breneman J, et al. Characteristics and outcomes of rhabdomyosarcoma patients with isolated lung metastases from IRS-IV. Journal of Pediatric Surgery 2005;40:256-262
41. Rodeberg DA, García-Henriquez N, Lyden ER, et al. Prognostic Significance and tumor biology of regional lymph node disease in patients with rhabdomyosarcoma: A report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2011;29:1304-1311
42. Saylor RL, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a pediatric oncology group phase II study. J Clin Oncol 2001;19:3463-3469
43. Seitz G, Dantonello TM, Int-Veen C, et al. Treatment Efficiency, Outcome and Surgical Treatment Problems in Patients Suffering from Localized Embryonal Bladder/Prostate Rhabdomyosarcoma: A report from the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Trial CWS-96. Pediatric Blood Cancer 2011; 56:718-724
44. Stevens MCG, Rey A, Bouvet N, et al. treatment of Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Third Study of the International Society of Paediatric Oncology SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. J Clin Oncol 2005;23:2618-2628
45. Vassal G, Doz F, Frappaz D, et al. A phase I study of irinotecan as a 3 week Schedule in children with refractory or recurrent solid tumors. J Clin Oncol 2003;21:3844-3852
46. Vassal G, Stockdale E, Geoffray A, et al. Phase II trial of irinotecan in Children with relapsed or refractory Rhabdomyosarcoma: A joint study of the French society of pediatric oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 2007;25:356-361
47. Völker T, Denecke T, Steffen I, et al. Positron Emission Tomography for Staging of Pediatric Sarcoma Patients: Results of a Prospective Multicenter Trial. J Clin Oncol 2007; 25:5435-5441

48. Williamson D, Missiaglia E, Reynies A, et al. Fusion Gene-Negative Alveolar Rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from Embryonal Rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 2010;28:2151-2158