

11237
20
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
Instituto Mexicano del Seguro Social
Curso de Especialización en Pediatría Médica

UTILIDAD DE LA VINCRISTINA PREOPERATORIA
EN EL NEFROBLASTOMA

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. MARTA SOCORRO AGUILAR MARTINEZ

Asesor: Dr. Pedro González Chirinos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



México, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Pags.
1.- TITULO	1
2.- RESUMEN	2
3.- OBJETIVO	4
4.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	5
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
6.- RAZONAMIENTO DEL TRABAJO	9
7.- HIPOTESIS	10
8.- MATERIAL Y METODOS	11
9.- RESULTADOS	16
10.- DISCUSION	21
11.- CONCLUSIONES	26
12.- TABLAS	28
13.- GRAFICAS	42
14.- BIBLIOGRAFIA	49

T I T U L O

UTILIDAD DE LA VINCRISTINA PREOPERATORIA
EN EL NEFROBLASTOMA.

RESUMEN

El presente estudio fué destinado a comparar el -- efecto de la aplicación ó no aplicación de la Vincristina preoperatoria y la sobrevida de pacientes con Nefroblastoma.

Se trata de un estudio retro-prospectivo, observacional, longitudinal y comparativo, en el que se incluye a 75 pacientes con Nefroblastoma.

La distribución por edad fué más frecuente entre - los dos y tres años con un promedio global de 3 años 4 meses, la relación para sexo fué de 0.97 a 1 (maculino-femenino), la hipertensión se presentó en el 21.33%, la poliglobulia en el 1.33%, las alteraciones caliciales - en la urografía excretora se observaron en el 51.93%, - la localización bilateral de la tumoración en el 4% y - las metástasis pulmonares en el 42.85% e hígado en el - 28.57% respectivamente. Todas estas variables con un -- comportamiento muy similar a lo reportado en la literatura extranjera.

La presentación de malformaciones congénitas (8%) fué menor que lo reportado (9-15%).

Las manifestaciones clínicas de aumento de volumen abdominal ó presencia de masa, la hematuria y la detección por laboratorio de anemia, se encontraron en proporciones mayores a las reportadas. Así mismo la sobrevida tanto para histología favorable como para desfavorable, fué levemente mayor que lo reportado en otros estudios.

La clasificación histológica se presentó en igual

proporción para ambos tipos (favorable y desfavorable), en comparación con lo reportado en otros estudios donde la histología favorable es la más frecuente.

Para la clasificación por estadios clínicos, mostró una mayor proporción en el estadio III, mientras que en estudios extranjeros se reporta el II como el más frecuente.

Con respecto a la sobrevida se concluye que los -- factores que afectan con mayor importancia fueron, en orden descendente: histología, aplicación de Vincristina preoperatoria y estadio clínico.

Este estudio no es del todo concluyente y deberá -- tomarse como pauta en la realización de estudios subsiguientes.

O B J E T I V O

**EVALUAR LA UTILIDAD DE LA VINCISTINA PREOPERATORIA EN
LA SOBREVIVENCIA A LARGO PLAZO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
NEFROBLASTOMA.**

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

El Nefroblastoma es uno de los tumores abdominales malignos más comunes en niños y abarca el 11% de todos los tumores en la niñez (1). Gran interés se ha mostrado para el manejo de este tumor ya que se mencionan --tasas de curación de 80% ó más en diferentes combinaciones con cirugía, radioterapia y quimioterapia, en comparación con tasas de curación de solo el 40% con tratamiento exclusivamente quirúrgico (2).

El pronóstico para los pacientes con nefroblastoma se relaciona con las características histológicas, la edad de presentación y el estadio clínico patológico --inicial que se determine (1,3). En los diferentes esquemas terapéuticos para el manejo de este tumor se utiliza el Sulfato de Vincristina (1,2,4,5,6,7,8,9,10) que es un agente antitumoral derivado de la Vinca rosae. Este medicamento bloquea la mitosis durante la metafase por fijación específica a la tubulina, proteína de los microtubulos celulares, con lo que provoca incapacidad de separación cromosómica durante la mitosis y en consecuencia la muerte celular. La toxicidad de la Vincristina es principalmente a nivel neurológico que se manifiesta por parestesias, pérdida de los reflejos osteotendinosos profundos, dolor neurítico, debilidad muscular, disfonía, ptosis palpebral y visión borrosa o diplopía (4,11). En niños puede ocasionar dolor abdominal e inducir parálisis intestinal y depresión de la medula ósea que se manifiesta por leucopenia (4,11). La Vincristina es sin embargo el agente con menor efecto mielotóxico de las drogas antitumorales. En forma eventual se observan otras manifestaciones citotóxicas como la pérdida de pelo, lesiones de la mucosa bucal e intestinal

y necrosis hepática. La relativa baja toxicidad de la Vincristina junto con su notable efecto antitumoral la hace un buen instrumento en el manejo de las neoplasias (12).

La Vincristina se utilizó por primera vez en humanos en 1962 para el tratamiento de leucemias y tumores sólidos (4). En 1965 Sutow (13), la reporta como un agente útil en el tratamiento del Nefroblastoma. En 1970 se refiere un 45% de sobrevida a dos años en pacientes con enfermedad metastásica del nefroblastoma (14). Por otra parte Sullivan y Sutow (15) reportan -- lapsos libres de enfermedad de 4 y medio años en promedio, en un 83% de los casos de Nefroblastoma tratados con Vincristina. Sullivan y Sutow, así mismo demostraron la disminución importante en el tamaño de los nefroblastomas masivos con dosis de Vincristina preoperatorias, lo cual permite una mejor remoción de los tumores primarios anteriormente inoperables (16). En 1973 Wolff (4), señala una sobrevida de 2 años para los estadios II y III en el 79% de los casos con Nefroblastoma con el uso de la combinación de Actinomicina D y Vincristina, en un contraste con un 50% en los casos tratados únicamente con Actinomicina D y 44% para los de Vincristina. En 1975 (4) los reportes de sobrevida a dos años mejoraron para los estadios II y III del Nefroblastoma, con los siguientes porcentajes: 62% con Vincristina, 50% con Actinomicina D y 92% para el esquema combinado de Actinomicina-Vincristina. La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP), llevó a cabo varios estudios entre los que destaca el efectuado en 1977-1979 (7) en el que se demuestra que la quimioterapia preoperatoria combinada (Vincristina-Actinomicina D) es igual de efectiva que la radioterapia en la prevención de la --

ruptura tumoral durante la cirugía y por ende no modifica la sobrevida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La elevada frecuencia de Nefroblastoma en edad pediátrica y los beneficios del uso preoperatorio de la Vincristina en su manejo pre y post operatorio referidos en la literatura extranjera han motivado el interés de evaluar los resultados obtenidos con el manejo de Vincristina Preoperatoria en un grupo de pacientes de los departamentos de Oncología de esta Unidad y del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional IMSS.

RAZONAMIENTO DEL TRABAJO

- 1.- La Vincristina es un efectivo agente antitumoral - con pocos efectos secundarios.
- 2.- La administración de Vincristina preoperatoria ayuda a la reducción tumoral y disminuye el riesgo de -- ruptura transoperatoria.
- 3.- La sobrevida de pacientes con nefroblastoma se ve - afectada por varios factores entre los que se cuentan edad, características histológicas y estadio -- clínico inicial.
- 4.- Por lo tanto la Vincristina preoperatoria aumenta - la probabilidad de sobrevida en pacientes con Nefro blastoma.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA.

La Vincristina preoperatoria no influye en la probabilidad de sobrevida en pacientes pediátricos con -- Nefroblastoma.

HIPOTESIS ALTERNA.

La Vincristina preoperatoria aumenta la probabilidad de sobrevida en pacientes pediátricos con Nefroblastoma.

MATERIAL Y METODOS

RECURSOS HUMANOS.

Criterios de Inclusión:

Se incluyeron 48 pacientes menores entre la edad - de 5 meses y 12 años, con el diagnóstico de Nefroblastoma estudiados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional en el período comprendido de enero de - 1975 y septiembre de 1985 y 27 pacientes con el mismo - diagnóstico e intervalo de edad, atendidos de octubre - 1985 a octubre 1986 en el Hospital General del Centro - Médico La Raza.

Criterios de No Inclusión:

- Los pacientes mayores de 16 años
- Los pacientes con diagnóstico histopatológico dudoso
- Pacientes con otra neoplasia concomitante
- Los pacientes que aún teniendo diagnóstico de Nefroblastoma, atendidos actualmente en el servicio de Oncología, hubiesen iniciado su tratamiento fuera de - la Institución.

Criterios de Exclusión:

Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron - concomitantemente otro tratamiento antineoplásico preo_peratorio.

RECURSOS MATERIALES.

Se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Nefroblastoma atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional y del Hospital General del Centro Médico La Raza en los periodos ya mencionados.

METODO.

El estudio se llevó a cabo en su primera parte en forma retrospectiva, observacional, longitudinal y comparativa, en su segunda parte como un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y comparativo.

El criterio para la decisión de aplicar Vincristina preoperatoria en la segunda parte del estudio, fué el tamaño del tumor; aplicandose a todos aquellos que presentaron tumores inicialmente inoperables.

Los datos de los expedientes clínicos fueron concentrados en una hoja de recolección de datos en la cual se incluyeron: nombre, número-clave del paciente, edad, sexo, presencia de malformaciones congénitas y tipo de estas, manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio y gabinete con hallazgos, fecha de cirugía, localización del tumor, estadio clínico al momento del diagnóstico, variedad histológica, si se aplicó Vincristina -- preoperatoria, estado del paciente al momento de la revisión, presencia y tipo de metástasis, fecha de la última consulta ó internamiento y observaciones.

La clasificación histológica y de estadios clínicos se llevó a cabo de acuerdo a lo establecido en el estudio II del "National Wilms Tumor Study" de Estados Unidos (6). Para la histología considera dos tipos diferentes: la favorable donde se incluyen los de características blastemales, epiteliales ó estromales ó alguna combinación de estas y la desfavorable donde se incluyen aquellos que presentan anaplasia, los rabdoideas, alguna combinación de estas y los sarcomas de células claras. Para los estadios clínicos considera: -

estadio I, tumor confinado en el riñón y extirpado completamente. Cápsula renal intacta. Estadio II: tumor - que se extiende más allá del riñón, pero extirpado completamente. Microscópicamente puede existir invasión - de la pseudocápsula tumoral y penetración del tumor en el tejido perirrenal. Puede coexistir afectación de los -- ganglios linfáticos periaorticos e infiltración de los vasos del hilio renal. No hay restos neoplásticos más - allá de los márgenes de resección quirúrgica. Estadio - III: restos tumorales en el abdomen tras la nefrectomía. Tumor biopsiado ó bien roto antes o durante las manio-- bras quirúrgicas. Implantes neoplásticos en el peritoneo, afectación de los ganglios linfáticos más allá de las - cadenas periaorticas. Imposibilidad de resección comple-- ta del tumor por infiltración de las estructuras adya-- centes. Estadio IV: presencia de metástasis hematógenas (hígado, pulmón, huesos, encéfalo, etc.). Estadio V: -- afectación renal bilateral ya sea en el momento del -- diagnóstico ó posteriormente.

Todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento -- según su edad, estadio clínico y la histología del tu-- mor, usado en el Hospital de Pediatría del Centro Médi-- co Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social y que es semejante al utilizado por el "Second National - Wilms ' Tumor Study" (6). La única variable fué la apli-- cación ó no de Vincristina preoperatoria.

EVALUACION.

Todas las variables fueron analizadas con estadísti-- ca descriptiva, la relación entre la aplicación de Vin-- cristina preoperatoria y la ruptura tumoral se comprobó con la prueba inductiva paramétrica "Chi cuadrada" (17), la relación entre estado actual del paciente y tipo de

histología con la prueba inductiva no paramétrica "Prueba Exacta de Fisher" (18). La sobrevida se analizó con el método no paramétrico de "Kaplan y Meier" (19) y la comparación entre las curvas de sobrevida con el método de "Mantell-Haenzel" (20).

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 75 pacientes con Nefroblastoma, el 66.66% de los casos se diagnosticaron entre la edad de 1 y 5 años, el rango fué entre 5 meses y 12 años.

La mayor frecuencia se observó entre los 2 y 3 -- años y el promedio global de edad fué de 3 años 4 meses (Tabla 1).

La relación masculino-femenino fué de 0.97 a 1.

Se encontraron malformaciones congénitas en 6 pacientes de las cuales 2 fueron cardiopatías, ambas asociadas a otra anomalía congénita (varicocele ó aniridia bilateral). Otras anomalías congénitas fueron: hemi hipertrofia, megacolon congénito, pie equino varo, con un caso para cada una y finalmente otro caso con síndrome oculo-fascio-reno-equelético. Lo anterior se desglosa en las tablas 2 y 3.

Como es conocido, el aumento de volumen abdominal ó la presencia de una masa en el abdomen, es la manifestación más común en este tipo de tumor (21), sin embargo se ha hablado de otras, consecuencia directa del aumento de la actividad plasmática de la renina y de la eritropoyetina (21). En nuestro estudio, se encontró tumor en el 100% de los casos, anemia en el 58.67%, hema-turia en el 37.33%, hipertensión en el 21.33% y poliglobulia en el 1.33% (Tabla 4).

De los 52 casos en los que se logró conocer el resultado de la urografía excretora, en 19 casos (36.54%) hubo exclusión renal, en la diferencia (33 casos; 63.46%) además de desplazamiento renal se encontró en el 51.93%

distorción pielocalicial, en el 3.85% dilatación pielocalicial y distorción renal con rechazo de la vena cava, ausencia, ó ectasia del sistema pielocalicial ó hidronefrosis en un caso de cada una (Tabla 5).

La localización más frecuente fué la izquierda con un 53.33%. Se encontró tumor bilateral en 3 casos (4%) (Tabla 6).

El estadio clínico que se presentó con mayor frecuencia fué el III con un 37.68%, seguido del estadio I (30.44%), el II con 14.49%, y el menos frecuente fué el IV con nueve pacientes. Tres casos fueron estadio V (Tabla 7).

La clasificación histológica se encontró en proporciones iguales para las histologías favorables y desfavorables. Dentro de las histologías favorables, el tipo más frecuente fué el epitelial con un 29.34% y para las histologías desfavorables el rabdoide ó sarcomatoso con el 21.34%. Solo se encontró un caso de sarcoma de células claras. En el 6.66%, no se precisó la variedad. (Tabla 8).

Como se puede observar en la tabla 9, la proporción de pacientes a quienes se les aplicó Vincristina preoperatoria es similar a la de aquellos a quienes no se les aplicó. En cuatro pacientes no se logró precisar el dato.

En 17 casos se presentó ruptura tumoral transoperatoria, de estos, en 6 casos se había aplicado Vincristina preoperatoria, ó sea que en aproximadamente las dos terceras partes, la ruptura ocurrió en pacientes que no recibieron quimioterapia preoperatoria. En forma general se podría considerar que la ruptura tumoral ocurre

con mayor frecuencia en los pacientes que no reciben -- Vincristina preoperatoria, sin embargo después de calcular la chi cuadrada para analizar si existe una dependencia entre ambas variables, se encontró que hay una independencia entre ellas ($P > 0.05$) (Tabla 10), es decir, nuestro estudio desde el punto de vista estadístico, no puede afirmar que la Vincristina preoperatoria sea el único factor útil para evitar la ruptura tumoral transoperatoria.

En el presente estudio se encontró que la mayoría de los pacientes (86.76%) se encuentran vivos y solamente fallecieron 9 pacientes (13.24%) (Tabla 11).

Si analizamos la influencia de la histología tumoral para el estado actual de los pacientes, se observó que la sobrevida total para la histología favorable es del 100% mientras que para los de histología desfavorable encontramos que hay una sobrevida del 72.73%. Con la prueba exacta de Fisher se comprobó que existe dependencia entre ambos criterios (histologías-estado actual) con una $P < 0.001$ (Tabla 12).

La presentación de metástasis se dió en el 20.29% de los pacientes en los que se logró obtener el dato - (Tabla 13), siendo las frecuentes las ya conocidas: - pulmón 42.85% e hígado 28.57%, dos pacientes tuvieron metástasis tanto a pulmón como a hígado y otros dos presentaron metástasis a Sistema Nervioso Central (Tabla 14).

SOBREVIDA.

En los pacientes con Nefroblastoma analizados en el presente estudio, se observa un 19% más en la probabilidad de sobrevida para los estadios tempranos (I y II) -

en comparación con los estadios avanzados III y IV) - (Gráfica 1), sin embargo estadísticamente una $P > 0.05$ no nos permite afirmar en forma concluyente dicha aseveración.

La sobrevida de los pacientes, se ve directamente influenciada por la histología del tumor ya que existe un 46% más de probabilidad de sobrevida para aquellos de histología favorable sobre los de histología desfavorable (Gráfica 2), diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.005$).

Si tomamos en cuenta la histología en forma simultánea con los estadios clínicos para el análisis de sobrevida, encontramos que para la histología favorable - no hay diferencia en la probabilidad de sobrevida entre estadios tempranos y avanzados, mientras que para la -- histología desfavorable, la diferencia en la probabilidad de sobrevida se hace evidente a favor de los estadios tempranos con un 52% más que para estadios avanzados (Gráfica 3), diferencia estadísticamente significativa con $P < 0.05$.

Al analizar la sobrevida a 5 años tomando en cuenta aplicación de Vincristina preoperatoria, se encontró que existe una diferencia del 22% a favor de los pacientes que recibieron esta modalidad (Gráfica 4), esta diferencia porcentual, sin embargo, no es estadísticamente significativa ($P > 0.05$).

Al correlacionar los estadios clínicos y la aplicación de Vincristina preoperatoria para ver si este hecho modificaba la probabilidad de sobrevida encontramos que, para estadios tempranos existe un 11% más en la probabilidad de sobrevida en aquellos que recibieron Vincristina preoperatoria, en forma semejante, en los esta

diós avanzados existe un 15% más en la probabilidad de sobrevida a favor de aquellos que reciben Vincristina preoperatoria (Gráfica 5). En ambos casos encontramos $P > 0.05$ por lo que concluimos que desde el punto de vista estadístico, la aplicación de Vincristina preoperatoria no modifica en forma significativa la evolución teórica del paciente en determinado estadio.

Si tomamos en cuenta la histología a la que pertenecen, encontramos que para las histologías favorables, no hay diferencia en la probabilidad de sobrevida entre los que reciben Vincristina preoperatoria y aquellos -- que no la reciben, ya que para ambos es del 100%. En -- cambio para los de histología desfavorable, la diferencia en la probabilidad de sobrevida se hace evidente con -- un 57% más para aquellos que reciben Vincristina preoperatoria con respecto a los que no la reciben (Gráfica -- 6), diferencia estadísticamente significativa con --- $P < 0.05$.

Después de analizar la sobrevida tomando en cuenta los tres factores antes descritos, histología, estadio y aplicación de Vincristina preoperatoria, encontramos que para histología favorable, tanto para estadios tempranos como para estadios avanzados, con ó sin la aplicación de Vincristina preoperatoria, la probabilidad de sobrevida es del 100%. Para la histología desfavorable y estadios tempranos existe un 40% más en la probabilidad de sobrevida para aquellos que reciben Vincristina preoperatoria en comparación con los que no la reciben; para estadios avanzados existe un 39% más en la probabilidad de sobrevida para los que reciben Vincristina preoperatoria en comparación con aquellos a quienes no se les administra la Vincristina (Gráfica 7). Aseveración no concluyente desde el punto de vista estadístico -- ($P > 0.05$).

DISCUSION

El presente estudio fué realizado con el objeto de valorar el efecto de la Vincristina preoperatoria en la sobrevida y en la ruptura tumoral transoperatoria de -- los pacientes con Nefroblastoma.

Se aprovechó la revisión de expedientes para la -- obtención de algunos datos epidemiológicos.

Para edad y sexo, los hallazgos fueron semejantes a los reportados por otros autores (21,22,23). Nuestro promedio global de edad fué de 3 años 4 meses y la relación masculino-femenino fué de 0.97 :1.

Encontramos 6 pacientes (8%) con malformaciones -- congénitas, y la principal anomalía encontrada fué cardiopatía congénita, contrario a otros estudios que reportan a la hemihipertrofia y a las malformaciones genitourinarias como las más frecuentes (23). Nosotros solo tuvimos un caso de hemihipertrofia y otro de malformación renal, este último asociado a malformaciones oculares y fascio-esqueléticas. Al igual que lo reportado por otros autores (3,23), solo tuvimos 1.33% de aniridia bilateral (un caso).

Conforme a lo informado en otras series (3,8,23), la manifestación clínica más frecuente fué el aumento de volumen ó masa abdominal, encontrándola en nuestro estudio en un 100%. Mientras que la presencia de anemia señalada por los anteriores autores como ocasional, nosotros la encontramos en más de la mitad de los casos - (58.67%), explicable, tal vez, por la alta incidencia de anemia carencial que se presenta en nuestra población infantil (24). Se encontró hematuria en el 37.33%, fre-

cuencia más elevada que el 30% reportado por Lavine -- (21). La hipertensión arterial se presentó en el 21.33%, para algunos autores (21) esta manifestación es rara, - algunos otros (22), reportan datos semejantes a los nuestros, y otros más (23), reportan una incidencia tan elevada como del 63%. La poliglobulia la encontramos solo en un caso, frecuencia similar a lo ya reportado (21,22,23).

En cuanto a los estudios de gabinete consideramos que el análisis de la urografía excretora era lo más importante. Según se observa en la tabla 5, encontramos distorsión pielocalicial en el 51.93% y exclusión renal en el 32.69%, alteraciones ya reportadas entre -- las más frecuentes por otros autores (3,21,23).

Encontramos que el tumor se localizó en el riñon izquierdo en forma más frecuente que en el derecho, sin embargo esto no requiere mayor comentario ya que no tiene impotancia clínica. Es necesario señalar que en nuestra casuística se encontraron tres casos con tumor bilateral (4%), lo cual es ligeramente menor a lo reportado por Lanzkowsky y por Belasco (22,23).

En la tabla 7 se desglosa la frecuencia por estadios, se puede ver que el estadio III se presentó en el 37.68% ó sea que fué el más frecuente, en cambio, es el estadio clínico II el que se reporta como el más frecuente por otros autores (21).

Respecto a la clasificación por histología, la frecuencia para la histología favorable fué igual a la desfavorable, hallazgo diferente a lo encontrado en otros estudios (21,22), que indican que la histología desfavorable tiene una frecuencia menor. No sabemos si esto es debido a que nuestro criterio para catalogar a la histo

logía favorable fué estricto y no incluimos algunos casos de anaplasia focal dentro de esta histología, al -- contrario de Beckwith (25) que menciona que los casos - de anaplasia focal deben considerarse como histología - favorable cuando estos focos son escasos.

La presencia de metástasis se dió en el 20.29% de nuestros casos, siendo la localización más frecuentes la pulmonar y la hepática, 42.85% y 28.57% respectivamente, datos señalados de igual forma por otros autores (22). No se valoró el tiempo de aparición de metástasis ni correlacionamos con respecto de estas ya que el trabajo no fué realizado con este objetivo.

En nuestra casuística, la mortalidad general fué - de 13.24% cifra levemente menor a lo reportado por el - NWTs-1 (2) en el que se refiere del 20%.

Es conocido que uno de los factores pronóstico en el nefroblastoma es el estadio clínico (1,3), lo cual - comprobamos en nuestros casos ya que la probabilidad de sobrevida a 5 años fué mayor en los estadios tempranos, según puede observarse en la Gráfica 1 no siendo, sin - embargo significativa esta diferencia en nuestro estudio aplicando la prueba de Mantell-Haenzel recomendada por Simon (20) como complemento a la curva de sobrevida de Kaplan y Meier (19).

El estudio cooperativo del Nefroblastoma en EEUU (NWTs-2 (6)) demostró la diferencia de la evolución de los pacientes en relación a las llamadas histología favorable y desfavorable. En nuestro estudio corroboramos este hecho al no tener pacientes muertos con histología favorable.

El tratamiento preoperatorio de la Vincristina, - fué empleada en aquellos casos de tumores grandes en -

que el cirujano juzgaba conveniente reducir el volumen tumoral y que no se tuviera duda sobre el diagnóstico de Nefroblastoma (con bases clínicas y radiológicas). Estas decisión de posponer la cirugía y tratar de reducir el tamaño del tumor, fué basada en la posibilidad de evitar la ruptura transoperatoria del tumor y de posibles complicaciones transoperatorias por la manipulación de una gran masa.

En nuestra casuística el número de pacientes que recibieron Vincristina preoperatoria fué prácticamente igual al número de los que no la recibieron, (Tabla 9), este hecho nos permitió el elaborar las siguientes correlaciones:

Ruptura Tumoral.- En toda la serie no se tuvo accidentes operatorios severos y la ruptura del tumor durante el acto quirúrgico ocurrió en 17 casos (22.67%). En seis de estos casos se había aplicado Vincristina preoperatoria, lo que nos da una diferencia del 29.42% en favor de la aplicación de Vincristina preoperatoria. Esta diferencia que aparentemente apoya la utilidad de este manejo, no puede ser estadísticamente afirmado ya que mediante la prueba de chi cuadrada, ilustrada en la Tabla 10, con 68 pacientes, se obtuvo una $P > 0.05$, es decir no significativa.

Estadio Clínico.- En relación a la probabilidad de sobrevida según el estadio clínico con y sin aplicación de Vincristina preoperatoria, analizando la gráfica 5 encontramos que existe una diferencia entre 10 y 15% de mayor probabilidad de sobrevida en cualquiera de los cuatro estadios si se aplica Vincristina, esta diferencia sin embargo no tiene significancia.

Variedad Histológica.- Dado que el 100% de los casos con histología favorable tuvieron una probabilidad de sobrevida a 5 años de 100%, no podemos hacer correlación con el manejo de quimioterapia preoperatoria. En cambio para los casos con histología desfavorable y según se observa en la gráfica 6, los casos con aplicación previa de Vincristina a la cirugía, tuvieron una probabilidad de sobrevida del 86% en contra de los de histología desfavorable sin Vincristina preoperatoria cuya probabilidad de sobrevida fué de solo 29% a los 5 años. Esta diferencia puede considerarse estadísticamente significativa ($P < 0.05$) con la prueba de Mantell-Haenzel -- (20).

Estadio Clínico y Variedad histológica.- Nuevamente, no podemos hacer correlaciones de sobrevida entre -- estos dos factores y la aplicación de Vincristina preoperatoria por tener 100% de sobrevida a 5 años en los -- pacientes con histología favorable.

En cuanto a pacientes con histología desfavorable y con estadios clínicos tempranos pudimos observar que aunque desde el punto de vista estadístico la diferencia no es significativa ($P > 0.05$), existe un 90% de probabilidad de sobrevida a 5 años para el grupo de pacientes que recibieron Vincristina preoperatoria, en -- comparación con una sobrevida de sólo el 50% en el grupo de pacientes que no recibieron quimioterapia preoperatoria. Comentario semejante al anterior puede hacerse al relacionar la histología desfavorable con estadios -- clínicos avanzados y aplicación de Vincristina preoperatoria, ya que en aquellos pacientes que recibieron manejo médico preoperatorio la mortalidad fué del 40% y llegó hasta el 79% en los pacientes que en estadio clínico avanzado, tenían un tumor de histología desfavorable y no recibieron Vincristina preoperatoria.

CONCLUSIONES

- 1.- Se encontraron datos similares a los reportados en otras series en cuanto a la distribución de edad y sexos, y para las manifestaciones clínicas, y paraclínicas de: hipertensión arterial, poliglobulia, alteraciones en la urografía excretora, localización bilateral y metástasis.
- 2.- El porcentaje para malformaciones congénitas fué menor a lo reportado por otros autores.
- 3.- Para las manifestaciones clínicas de aumento de volumen o masa abdominal, anemia y hematuria, encontramos una incidencia mayor.
- 4.- El estadio clínico III se presentó con mayor frecuencia dato discordante con informes previos en los que concluyen que el estadio clínico más frecuente es el II.
- 5.- La aplicación de Vincristina preoperatoria incrementa la sobrevida, con significancia estadística, en aquellos pacientes con histología desfavorable.
- 6.- La aplicación de Vincristina preoperatoria aumenta el porcentaje de sobrevivientes de cualquier estadio clínico sobre todo los de III y IV.
- 7.- La ruptura transoperatoria del tumor, en forma porcentual ocurre más frecuentemente en los casos que no reciben Vincristina preoperatoria. Sin embargo existe independencia estadística entre estos dos factores.

En resumen podemos concluir que el porcentaje de sobrevivientes es mayor en el grupo que recibe Vincris-

tina preoperatoria sobre todo en aquellos casos con estadio clínico avanzado y con histología desfavorable, - siendo definitivamente útil en los casos con histología desfavorable independientemente de su estadio clínico.

T A B L A 1

DISTRIBUCION POR EDAD

EDAD	NUMERO DE PACIENTES	
0-1a	11	14.67
1a 1d-2a	15	20.00
2a 1d-3a	16	21.32
3a 1d-4a	11	14.67
4a 1d-5a	8	10.67
5a 1d-10a	11	14.67
10a 1d-15a	3	4.00
TOTAL	75	100.00

a = años

d = día

\bar{X} = 3 años 4 meses

Rango: 5 meses - 12 años

T A B L A 2

PRESENCIA DE MALFORMACIONES CONGENITAS

MALFORMACIONES CONGENITAS	NUMERO DE PACIENTES	
SI	6	8.00
NO	69	92.00
TOTAL	75	100.00

T A B L A 3

MALFORMACIONES CONGENITAS ASOCIADAS

CARDIOPATIA + VARICOCELE	1
CARDIOPATIA + ANIRIDIA BILATERAL	1
HEMIHIPERTROFIA	1
MEGACOLON CONGENITO	1
PIE EQUINO VARO	1
S. OCULO- FASCIO-RENO- ESQUELETICO	1

TOTAL	6
-------	---

T A B L A 4

MANIFESTACIONES CLINICAS

MANIFESTACION	NUMERO DE PACIENTES	
TUMOR	75	100.00
ANEMIA	44	58.67
HEMATURIA	28	37.33
HIPERTENSION	16	21.33
POLIGLOBULIA	1	1.33

T A B L A 5

HALLAZGOS EN LA UROGRAFIA EXCRETORA *

HALLAZGO **	NUMERO DE PACIENTES	%
EXCLUSION RENAL	19	36.54
DISTORCION PIELO-CALICIAL	27	51.93
DILATACION PIELO-CALICIAL	2	3.85
DISTORCION RENAL + RECHAZO DE VENA CAVA	1	1.92
AUSENCIA DEL SISTEMA PIELO-CALICIAL	1	1.92
ECTASIA PIELO-CALICIAL	1	1.92
HIDRONEFROSIS	1	1.92
TOTAL	52	100.00

* En 15 casos no se logró conocer el resultado.

En 8 casos no se practicó el estudio.

** Excepto en los casos con exclusión renal, todas las alteraciones se acompañaron de desplazamiento de las estructuras.

T A B L A 6

LOCALIZACION DEL TUMOR

SITIO	NUMERO DE PACIENTES	
IZQUIERDO	40	53.33
DERECHO	32	42.67
BILATERAL	3	4.00
TOTAL	75	100.00

T A B L A 7

ESTADIO CLINICO *

ESTADIO	NUMERO DE PACIENTES	
I	21	30.44
II	10	14.49
III	26	37.68
IV	9	13.04
V	3	4.35
TOTAL	69	100.00

* No se logró precisar en 6 casos

T A B L A 8

CLASIFICACION POR HISTOLOGIA

HISTOLOGIA	NUMERO DE PACIENTES	
FAVORABLE:		
EPITELIAL	22	29.34
BLASTEMAL	3	4.00
MESENQUIMATOSO	3	4.00
MIXTO	7	9.33
SUBTOTAL	35	46.67
DESFAVORABLE:		
RABDOIDE O SARCOMATOSO	16	21.34
CON ANAPLASIA	12	16.00
MIXTO CON DIFE- RENCIACION RABDOIDE	2	2.67
EPITELIAL + SARCOMATOSO	4	15.33
* SARCOMA DE C. CLARAS	1	1.33
SUBTOTAL	35	46.67
DESCONOCIDA	5	6.66
TOTAL	75	100.00

* Actualmente ya no considerado como Nefroblastoma.

T A B L A 9

APLICACION DE VINCRISTINA PREOPERATORIA

VINCRISTINA PREOPERATORIA	NUMERO DE PACIENTES	\$
SI	35	46.67
NO	36	48.00
DESC.	4	5.33
TOTAL	75	100.00

T A B L A 10

RELACION ENTRE APLICACION DE VINCRISTINA PREOPERATORIA
Y RUPTURA TUMORAL TRANSOPERATORIA EN 68 CASOS

		RUPTURA TUMORAL		
		SI	NO	TOTAL
VINCRISTINA PREOPERATORIA	SI	6 35.29	29 56.86	35 51.47
	NO	11 64.71	22 43.14	33 * 48.53
	TOTAL	17 100.00	51 100.00	68 100.00

$$x^2 = 2.35 \quad P > 0.05$$

* De los 36 pacientes a quienes no se les aplicó Vincristina, en 3 pacientes no se logró precisar si hubo ruptura tumoral.

T A B L A 11

ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENTES *

ESTADO ACTUAL	NUMERO DE PACIENTES	
VIVO	59	86.76
MUERTO	9	13.24
TOTAL	68	100.00

* En 7 pacientes se ignoraba su condición al momento de la revisión.

T A B L A 12

RELACION ENTRE ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE
Y TIPO DE HISTOLOGIA

HISTOLOGIA	ESTADO ACTUAL		
	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
FAVORABLE	31 100%	0	31 100%
DESFAVORABLE	24 72.73%	9 27.27%	33 100%
TOTAL	55	9	64

P.E. de Fisher = 0.0014

P < .001

T A B L A 13

PRESENCIA DE METASTASIS *

METASTASIS	NUMERO DE PACIENTES	
SI	14	20.29
NO	55	79.71
TOTAL	69	100.00

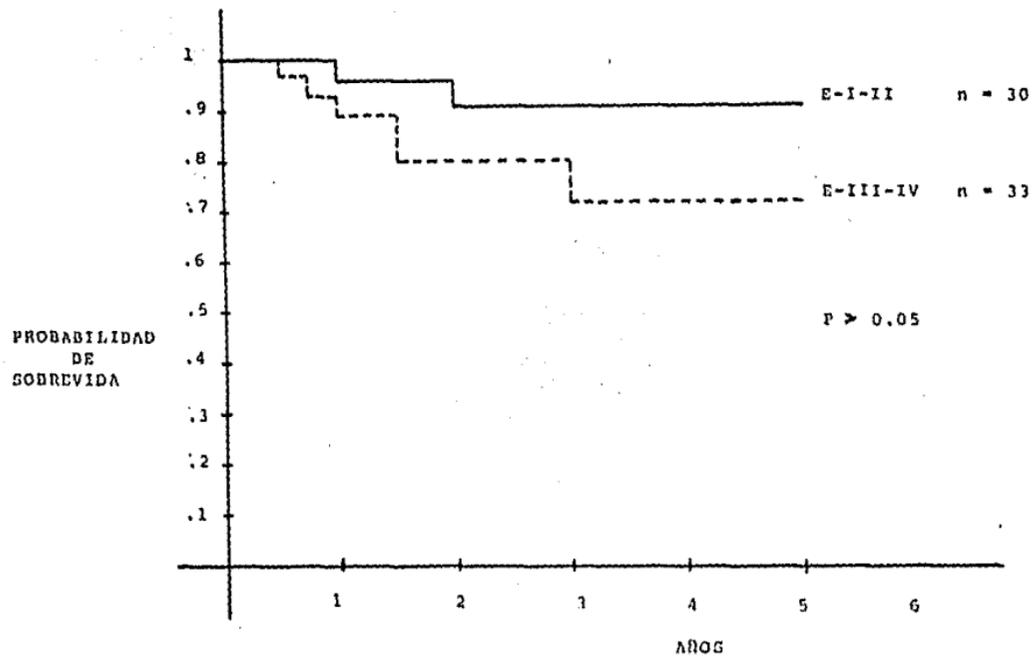
* En 6 pacientes no se logró establecer la presencia ó no de metástasis.

T A B L A 14

CLASIFICACION DE METASTASIS

METASTASIS	NUMERO DE PACIENTES	
PULMON	6	42.85
HIGADO	4	28.57
PULMON + HIGADO	2	14.29
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	2	14.29
TOTAL	14	100.00

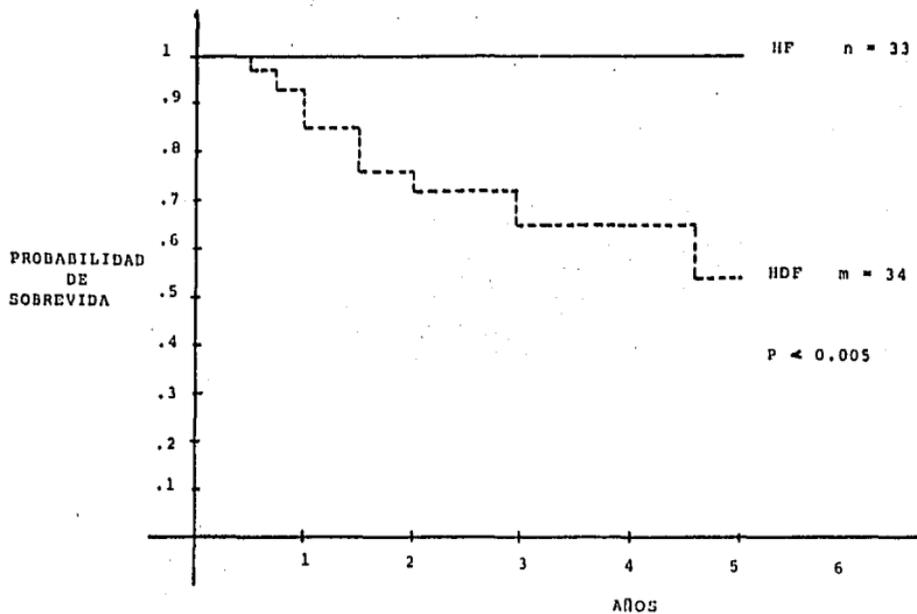
GRAPICA 1
 SOBREVIDA A 5 AÑOS
 SEGUN ESTADIO CLINICO



E - ESTADIO CLINICO

n - NUMERO DE PACIENTES AL INICIO DEL ESTUDIO

GRAFICA 2
SOBREVIDA A 5 AÑOS
SEGUN HISTOLOGIA

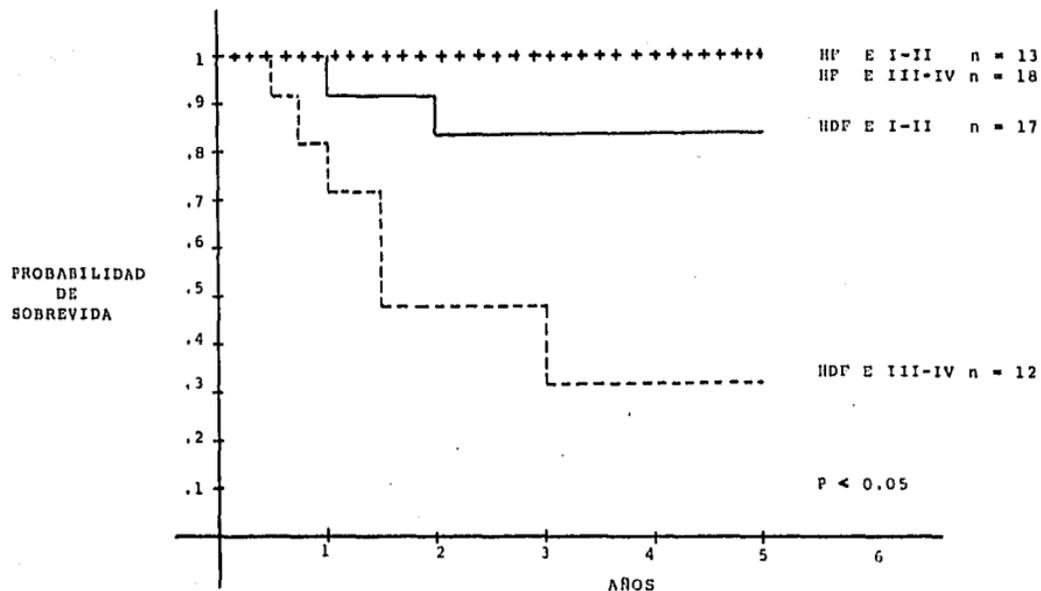


HF - HISTOLOGIA FAVORABLE

HDF - HISTOLOGIA DESFAVORABLE

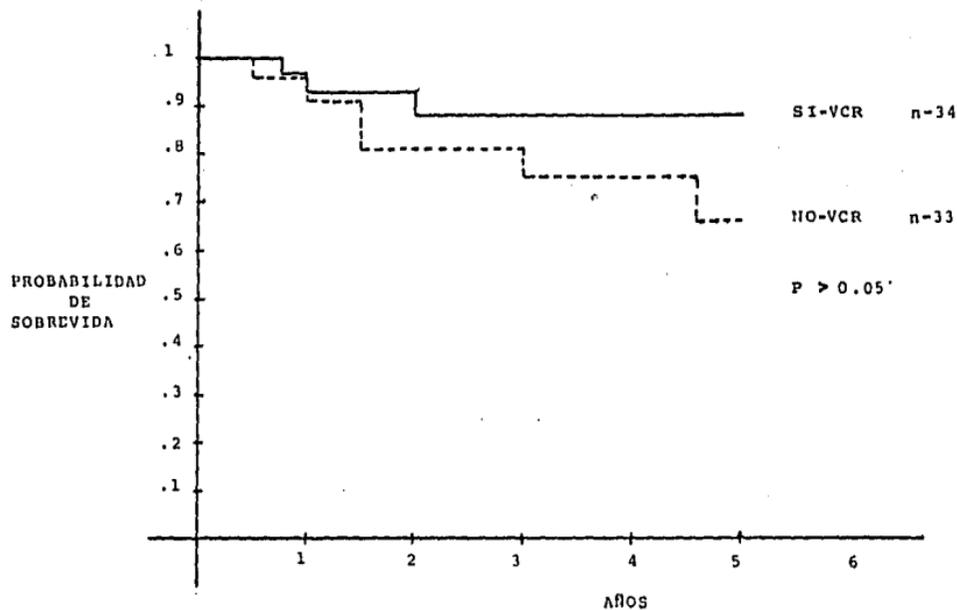
n - NUMERO DE PACIENTES AL INICIO DEL ESTUDIO

GRAFICA 3
 SOBREVIDA A 5 AÑOS
 HISTOLOGIA - ESTADIO CLINICO



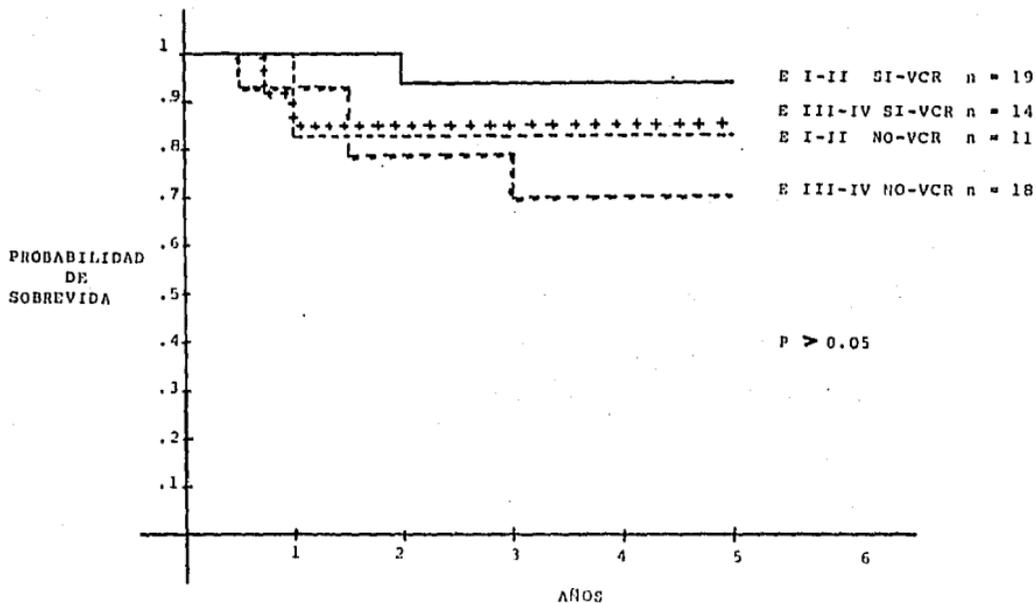
HF - HISTOLOGIA FAVORABLE
 HDF - HISTOLOGIA DESFAVORABLE
 E - ESTADIO CLINICO
 n - NUMERO DE PACIENTES AL INICIO DEL ESTUDIO

GRAFICA 4
 SOBREVIDA A 5 AÑOS EN RELACION A LA
 ADMINISTRACION DE VINCRISTINA PREOPERATORIA



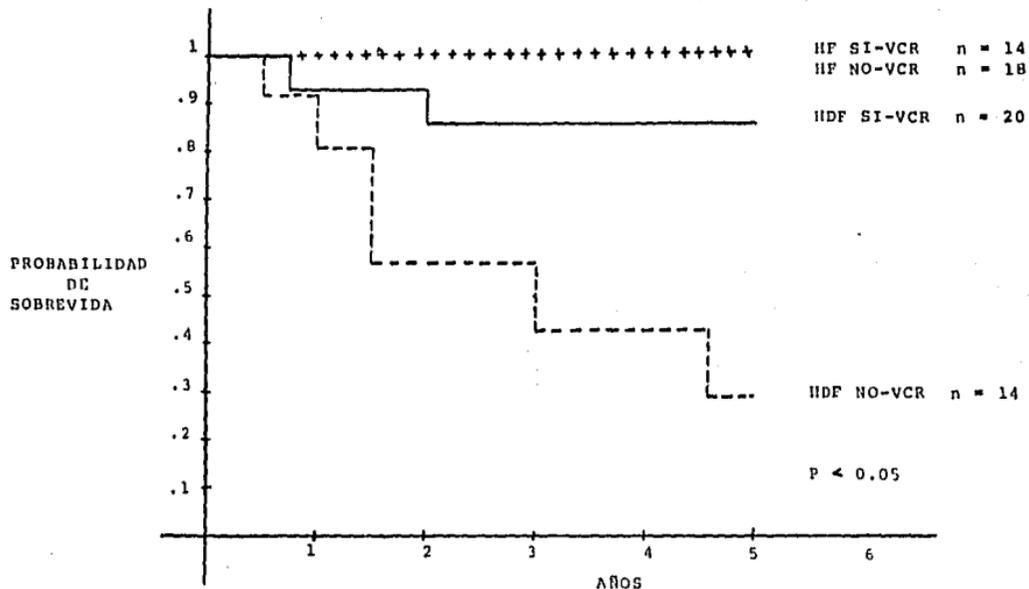
n - NUMERO DE PACIENTES AL INICIO DEL ESTUDIO
 VCR - ADMINISTRACION DE VINCRISTINA

GRAFICA 5
 SOBREVIDA A 5 AÑOS EN RELACION AL ESTADIO
 CLINICO Y LA ADMINISTRACION DE VINCRISTINA PREOPERATORIA



E - ESTADIO CLINICO
 VCR - ADMINISTRACION DE VINCRISTINA PREOPERATORIA
 n - NUMERO DE PACIENTES AL INICIO DEL ESTUDIO

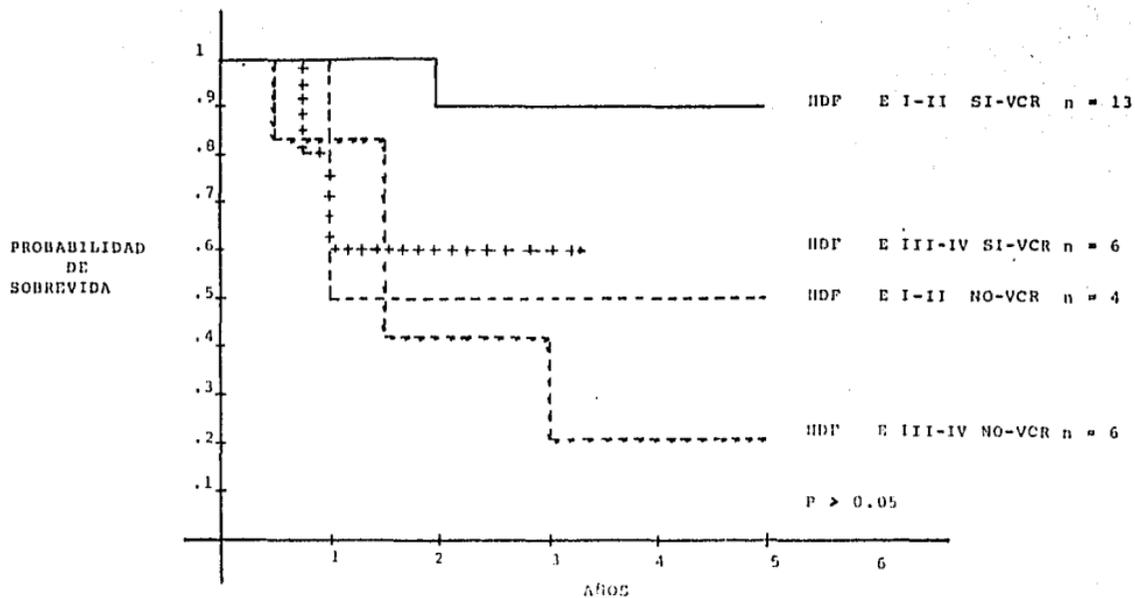
GRAFICA 6
 SOBREVIDA A 5 AÑOS
 HISTOLOGIA Y ADMINISTRACION DE VINCRISTINA PREOPERATORIA



HF - HISTOLOGIA FAVORABLE
 HDF - HISTOLOGIA DESFAVORABLE
 VCR - APLICACION DE VINCRISTINA PREOPERATORIA
 n - NUMERO DE PACIENTES AL INICIO DEL ESTUDIO

GRAFICA 7
 SOBREVIDA A 5 AÑOS

HISTOLOGIA DESFAVORABLE - ESTADIO CLINICO Y APLICACION DE VINCRISTINA PREOPERATORIA



HDF - HISTOLOGIA DESFAVORABLE
 E - ESTADIO CLINICO
 VCR - ADMINISTRACION DE VINCRISTINA PREOPERATORIA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hernández-Lozano JL: Diagnóstico y manejo de tumores abdominales. Ann Med Hosp ABC 1984; 29: 131-152.
- 2.- D'Angio GJ, Evans AE, Brestow N y col: The treatment of Wilms ' tumor. Results of the National - Wilms ' Tumor Study. Cancer 1976; 38:633-646.
- 3.- González-Chirinos P: Tumor de Wilms. Ann Med Hosp ABC 1984; 29: 163-172.
- 4.- Wolff J: Advances in the treatment of Wilms ' tumor. Cancer 1975; 35: 901-904.
- 5.- Pérez CA, Kaiman HA, Keith J y col: Treatment of - Wilms ' tumor and factors affecting prognosis. Cancer 1973; 32: 609-623.
- 6.- D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, y col: The treatment of Wilms ' tumor: Results of the Second National - Wilms ' Tumor Study. Cancer 1981; 47: 2302-2311.
- 7.- Lemerle PA, Voute MF: Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms ' tumor: Results of an International Society of Pediatric Oncology (SIOP). Clinical trial. J Clin Oncol 1983; 1: 605-609.
- 8.- Clouse JW, Thomas PRM, Griffith RC, y col: The changing management of Wilms ' tumor over 30-year period. Cancer 1985; 56: 1484-1489.
- 9.- Wagget J, Koop CE: Wilms ' tumor: Preoperative radiotherapy and chemotherapy in the management of massive tumors. Cancer 1970; 26: 339-340.

- 10.- Kramer S, Meadows AT, Pastore G y col: Influence -
of treatment on diagnosis, treatment, and survival
in three pediatric solid tumors. J Clin Oncol 1984;
2; 917-923.
- 11.- Calabresi P, Parks RE: Agentes de alquilación, an-
timetabolitos, hormonas y otros agentes antiprolif-
ferantes. En: Goodman LS, Gilman A: Bases farmacéu-
ticas de la terapéutica. 5a edición. México: Inte-
ramericana, 1978: 1077-1080.
- 12.- Bonadonna G, Bernardo G, Gianni L y col: Fármacos
antiproliferativos. Farmacología, toxicología, do-
sis, indicaciones generales. En: Bonadonna G, Robus-
telli G: Manual de Oncología Médica. Barcelona: --
Masson S.A., 1983: 357-358.
- 13.- Sutow W: Chemotherapy in childhood cancer - An --
appraisal. Cancer 1965; 18: 1585.
- 14.- Vietti TJ: Vincristine sulfate and radiation thera-
py in metastatic Wilms ' tumor. Cancer 1970; 25: -
12.
- 15.- Sullivan MP, Sutow W: Successful therapy for Wilms
' tumor. Tex Med 1969; 65: 46.
- 16.- Sullivan MP, Sutow: Vincristine sulfate in manage-
ment of Wilms ' tumor. JAMA 1967; 202: 38.
- 17.- Snedecor GW, Cochran WG: Métodos estadísticos. 6a.
ed. México: C.E.C.S.A., 1979: 270-276.
- 18.- Siegel P: Non parametric statistics for the beha--
vioral sciences. 2a. ed. New York: McGraw-Hill --
Book Company, 1972: 121-127.
- 19.- Kaplan EL, Meier: Non parametric estimation from -
incomplete observations. J Am Statist Assoc 1958;
53: 457-481.

- 20.- Simon R: The Design and analysis of clinical trials. En: Levine A: Cancer in the young. New York: Masson Publishing USA, INC., 1982: 400.
- 21.- D'Angio GJ, Evans A, Breslow N: Biology and management of Wilms ' tumor. En: Levine A: Cancer in the young. New York, USA: Masson Publishing USA, INC, - 1982: 633-662.
- 22.- Lanzkowsky P: Wilms ' tumor. En: Lanzkowsky P: Pediatric oncology. New York: McGraw-Hill Book Company, - 1983: 232-264.
- 23.- Belasco JB, Chatten J, D'Angio GJ: Wilms ' tumor. - En: Sutow W, Fernbach D, Vietti TJ: Clinical pediatric oncology. 3a. ed. St Louis, Missouri: Mosby - Company, 1984: 588-621.
- 24.- Vega-Franco L: Consecuencias de la desnutrición en la infancia. Bol Med Hosp Infant Mex 1973, 30: 627.
- 25.- Beckwith JB: Wilms ' tumor and other renal tumors - of childhood. A selective review from the National Wilms ' Tumor Pathology Center: Hum Pathol 1983; - 14: 481.