



11210  
2ej  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN NIÑOS CON  
TUMORES SOLIDOS MALIGNOS IRRESECABLES**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**CIRUJANO PEDIATRA**

**P R E S E N T A :**

**DR. GUILLERMO DAVALOS RODRIGUEZ**

**HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
I M S S**

**FALLA DE ORIGEN**

**1991**



## **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

Resumen . . . . .	1
Resumen inglés. . . . .	2
Planteamiento del problema. . . . .	3
Hipótesis . . . . .	4
Objetivo . . . . .	4
Introducción. . . . .	4
Antecedentes científicos. . . . .	5
Material y métodos. . . . .	20
Resultados . . . . .	25
Discusión . . . . .	34
Conclusiones . . . . .	37
Bibliografía , . . . . .	38
Agradecimientos . . . . .	42

## RESUMEN.

El presente estudio se llevó a cabo en el Módulo de Cirugía Pediátrica del Hospital General de Zona No.1 "Gabriel Mancera" en pacientes de uno a 14 años portadores de tumores malignos sólidos irresecables con base en sus dimensiones y proximidad a estructuras vitales, en el periodo comprendido entre Febrero y Diciembre de 1990. Con la participación del Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI quien realizó la evaluación de los casos e indicó el tratamiento - quimioterapéutico a cada paciente según el tipo de neoplasia.

En un total de 17 pacientes estudiados se observó un discreto predominio del sexo masculino sobre el femenino, 53% y 47% respectivamente. El promedio de edad para los pacientes estudiados fue de 4.1 años observándose una incidencia mayor en los menores de 5 años siendo esto el 64% del total de casos. La incidencia de acuerdo a los distintos tipos de neoplasias correspondió a lo siguiente: el primer lugar lo constituyó el Neuroblastoma con 6 casos correspondientes a un 35.2% del total, el segundo lugar lo obtuvo el Rhabdomyosarcoma con un 29.4%, los Nefroblastomas o Tumores de Wilms ocuparon el tercer sitio con un 23.5%; correspondiendo finalmente al Hepatoblastoma un 11.7% del total. La mayoría de los tumores estudiados se mostraron en estadios avanzados al momento del diagnóstico. Se practicaron biopsias excisionales con fines diagnósticos y de confirmación histopatológica en el 77% de los casos previo a la administración de la quimioterapia. El lapso transcurrido entre el inicio de la quimioterapia y la intervención quirúrgica final con un promedio de 60 días; los esquemas de quimioterapia empleados fueron específicos para cada tipo histológico encontrándose una gran diversidad de esquemas y resultando imposible clasificarlos. Se observó una reducción del volumen tumoral en todos los casos con una media de 48.8%. El 24% de los tumores permanecieron irresecables.

Las complicaciones transoperatorias no fueron valorables estadísticamente siendo necesario realizar otro estudio comparativo con una casuística mayor con el fin de valorar en forma significativa estos parámetros.

**SUMMARY:**

Between February and December, 1990, 17 children with initially unresectable solid malignant tumors were managed before surgery with chemotherapy. After a partial - or complete response, all patients received a total or - subtotal resection, with the exception of 24% of children for whom only biopsy was feasible. The patients then received postoperative irradiation and/or chemotherapy - as well as repeated resections in several instances.

The distribution of patients by tumor type was: Neuroblastoma, 6; rhabdomyosarcoma, 5; Wilms' tumor, 4 and - Hepatoblastoma, 2. Ages ranged from 9 months to 14 years (median 4.1 years). There were 9 boys and 8 girls, 53% and 47%. Chemotherapeutic agents were chosen according to the type of neoplasm for which they would produce the most response.

A 48% median, or greater reduction in size of a palpable or roentgenographically demonstrable tumor lasting for 120 days more less, was seen in all the patients. Subsequent to objective response a total or subtotal resection of the tumor was performed in one or more procedures, 17 laparotomies were performed, biopsies were - obtained in 4 patients and total resection was performed in 13.

The latter figure is based on a small and heterogeneous group and cannot be considered statistically conclusive, although the responses were quite likely clinically significant.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Los tumores sólidos malignos irreseables en edad pediátrica tienen peor pronóstico con respecto al mismo tipo de tumores que han sido rese-  
cados en su totalidad con el primer manejo quirúrgico, sin embargo el uso de la quimioterapia preoperatoria, adecuada a cada tipo de neoplasia mejora los resultados del tratamiento quirúrgico primario en estos casos.

**HIPOTESIS:**

La quimioterapia preoperatoria utilizada en tumores sólidos malignos irreseables reduce su volúmen y disminuye algunas de las complicaciones transoperatorias como sangrado masivo, ruptura tumoral y lesión a órganos adyacentes.

## OBJETIVO DEL ESTUDIO.

Mostrar que el uso de la quimioterapia preoperatoria en tumores sólidos malignos irresecables, reduce su volumen y disminuyen las complicaciones transoperatorias.

## INTRODUCCION:

Los tumores sólidos malignos en los niños en ocasiones no causan síntomas y pueden pasar desapercibidos - hasta que estos han alcanzado un tamaño considerable.

Es entonces cuando el paciente acude al médico para su diagnóstico y tratamiento. El porcentaje de supervivencia libre de actividad tumoral o curación definitiva en caso de tumores sólidos malignos en estadios avanzados es - incierta y depende de cada tipo de enfermedad. Es necesario estipular bases que fundamenten el hecho de que la quimioterapia preoperatoria específica para cada tipo de tumor puede ser un instrumento efectivo para llevar a cabo una resección completa en tumores irresecables inicialmente, sin incrementar el porcentaje de complicaciones transoperatorias.

**ANTECEDENTES CIENTIFICOS:**

La mayoría de los tumores sólidos malignos en edad pediátrica deben extirparse completamente para ofrecer un mejor pronóstico al paciente, pero existe el problema de los tumores considerados como irresecables con base en uno o más criterios específicos que dependen del tipo de tumor. En estos casos el uso de la quimioterapia deberá convertir en resecables los tumores, disminuyendo su tamaño cuando se aplica en forma preoperatoria como medida fundamental. El incremento en la disponibilidad y el uso racional de potentes drogas antitumorales ha hecho posible que los tumores sólidos malignos irresecables inicialmente sean resecables, permitiendo a los pacientes practicar cirugías más completas o totales y permanecer libres de actividad tumoral durante periodos significativamente mayores posterior a la cirugía.

La quimioterapia preoperatoria utilizada en tumores irresecables produce la suficiente reducción tumoral para permitir una resección sin complicaciones transoperatorias como serían un sangrado masivo, ruptura tumoral, daño a órganos adyacentes y un tiempo anestésico prolongado. Entre los beneficios obtenidos al disminuir el volumen tumoral previo a la cirugía se incluyen una menor pérdida sanguínea un menor tiempo anestésico y menor dificultad técnica, permitiendo una resección lo más completa posible evitando el daño a tejidos adyacentes y reduciendo el riesgo de ruptura tumoral.

Tratándose de tumores malignos en niños se debe de estar preparado para iniciar el tratamiento con quimioterapia hasta donde el límite de tolerancia lo permita, siempre y cuando exista una oportunidad razonable de cura, por lo tanto debemos aceptar algunas de las reacciones de toxicidad debidas al fármaco utilizado. Los peligros de dicho tratamiento deben de tenerse en cuenta siempre, especialmente los ries-

-gos de iniciar este con base en diagnósticos presuntivos. Existen dos formas para evitar la administración de drogas citotóxicas a pacientes con lesiones benignas, una es posponer el tratamiento hasta que se obtenga la confirmación histológica del diagnóstico y la otra es mejorar la exactitud de los métodos diagnósticos. Aún cuando muchos cirujanos pueden preferir la primera opción, últimamente han surgido argumentos a favor de tener el tumor bajo la influencia de drogas citotóxicas al momento de la operación y por lo tanto se ha buscado la forma de incrementar la exactitud en el diagnóstico.<sub>2</sub>

La quimioterapia ha llevado a grandes avances en el tratamiento de niños con cáncer. Los pacientes con Tumor de Wilms han sido de los más estudiados y beneficiados. Por unanimidad de varios autores se ha aceptado la utilización de la quimioterapia en el postoperatorio de niños con nefroblastoma. En cambio existe desacuerdo en lo que se refiere a su administración preoperatoria. No existe duda de que la quimioterapia preoperatoria puede reducir el volumen del tumor haciendo su resección más sencilla y reduciendo el riesgo de siembra transoperatoria por ruptura tumoral. Sin embargo algunos autores consideran que existen ciertas desventajas con el tratamiento preoperatorio. Ya que cierto porcentaje de niños pueden presentar patologías benignas y porque la quimioterapia puede enmascarar algunos hallazgos histopatológicos importantes y de valor pronóstico. Por un lado pueden presentarse células ambiguas o existir necrosis, haciendo que algunos aspectos de histología desfavorable que pudieran estar presentes, pasaran desapercibidos. Ya han sido descritas las alteraciones ocasionadas por la radioterapia pero existe poca información que confirme los cambios inducidos por la quimioterapia preoperatoria.<sub>3</sub>

En 1967 Sullivan y colaboradores informaron del uso de la Vincristina a razón de 2mg por metro cuadrado de superficie corporal por semana por 3 a 4 ocasiones antes de la cirugía en Tumor de Wilms de grandes dimensiones, con diámetro mayor de 12cm, peso mayor de 600grs, que rebasen la línea media, que infiltren estructuras adyacentes o que tengan extensión a la pelvis o diseminación. Sin especificar en estos casos el estadio clínico y lográndose la reducción de la masa tumoral de un 30 a un 60% en el 80% de los casos.<sup>7</sup>

En 1970 Wagget y Koop reportaron el uso y tratamiento preoperatorio en 12 pacientes con nefroblastomas aplicando Actinomicina D a razón de 15mcg/kg/día y radioterapia, y en otros Vincristina a dosis de 1.5 mg a 2 mg/ m<sup>2</sup>SC/sem únicamente, logrando la reducción del volumen del tumor en un 60% en promedio y aumento del tiempo libre de enfermedad metastásica, utilizando en todos los casos Actinomicina D postoperatoria. La decisión de administrar la quimioterapia en forma preoperatoria se basó en la evaluación clínica y radiológica del tamaño (más de 12cm de diámetro o más de 600grs) exceptuando uno de los casos en que se juzgó la irreseabilidad con base en la laparotomía exploradora.<sup>8</sup>

Bracken y colaboradores reportaron 19 pacientes con Tumor de Wilms con un tamaño que oscilaba entre 8 y 22cm de diámetro los cuales se consideraron irreseables con la evaluación clínica y radiográfica. Se administró Actinomicina D y Vincristina a dosis habituales ( AMD a 15mcg/kg/día por 5 días y la VCR de 1 a 1.5mg/m<sup>2</sup>SC/sem ) en ciclos de 2 a 4. En el 84% de los pacientes existió una respuesta importante en la reducción del tumor, convirtiéndose en resecables el 78% de los casos a las 2 a 4 semanas de haber iniciado el tratamiento.<sup>4</sup> La quimioterapia preoperatoria en la opinión del Dr Bracken y colaboradores debe ser administrada en caso de trombo tumoral en vena cava, en caso de requerirse resección en bloque de vísceras adyacentes y probablemente en Tumor de Wilms bilaterales. Se utilizó la Vincristina intravenosa a dosis de 1 mg por metro

cuadrado de superficie corporal total en caso de lactantes y de 1.5mg en niños mayores. Siendo el lapso entre la quimioterapia y la cirugía de 10 a 32 días, 17 en promedio. Ocurrió una disminución del 50 al 75% en el tamaño del tumor en el 84% de los casos, permitiéndolo realizar la nefrectomía sin complicaciones en 15 de los 19 pacientes estudiados, correspondientes al 79%. Resultando imposible la resección tumoral en uno de los casos a pesar de haber mostrado reducción de volumen. En dos de los casos fue necesario realizar colectomía parcial seguida de la nefrectomía a fin de resecar en forma completa el tumor. Uno de los casos presentó un trombo tumoral en la vena cava el cual se extendía hasta el atrio derecho, siendo eliminado completamente con 4 programas de vincristina y actinomicina D. En otro de los casos la utilización de la quimioterapia ocasionó necrosis tumoral, siendo documentada por ultrasonido y confirmada con el estudio histopatológico. En este caso se llevó a cabo la nefrectomía a pesar de no haberse presentado una reducción tumoral. En ninguno de los casos la mielosupresión o el ileo fueron tan importantes que impidieran o retrasaran la cirugía, y no se encontró evidencia de neurotoxicidad. La quimioterapia utilizada en forma preoperatoria tampoco retrasó el inicio de la rutina terapéutica postnefrectomía, la cual se inició en promedio a los 7 días posteriores a la cirugía. Diez de los 19 pacientes (53%) viven sin evidencia de enfermedad a 5 años del inicio de la quimioterapia. De los 9 pacientes sin enfermedad metastásica clasificados en estadio III cinco se consideran sobrevivientes a largo plazo (15 años). Cuatro de 7 pacientes clasificados en estadio IV fallecieron debido al tumor y uno de los tres pacientes en estadio V falleció por obstrucción intestinal, revelando la necrosis que el paciente se encontraba libre de enfermedad.<sup>4</sup>

El Tercer Estudio Nacional de Tumor de Wilms en Estados Unidos de Norteamérica en 1979, fue instituido con el objeto de reducir el tratamiento para los pacientes con bajo riesgo y brindar el mejor manejo quimioterapéutico para aquellos con alto riesgo de recaída. Se seleccionaron a 1439 pacientes con

base en su estadio (I-IV) y a su histología favorable (FH) o desfavorable (UH), aportando datos para analizar la sobrevivida libre de recaídas (RFS). los porcentajes de sobrevivida a 4 años de haberse realizado la nefrectomía, siguiendo el régimen de tratamiento para pacientes de bajo riesgo fue de 96.6% para 607 pacientes con estadio I/FH que recibieron Actinomicina D, a dosis de 15mcg/kg/día y Vincristina a dosis de 1.5mg por metro cuadrado de superficie corporal por semana durante 3 a 6 meses, para 278 pacientes en estadio II/FH fue de 92.2% y para 275 pacientes en estadio III/FH de 86.9% los cuales recibieron AMD más VCR y en algunos Adriamicina (20mg/m<sup>2</sup>SC/día/15 meses). Algunos pacientes en estadio I/FH recibieron radioterapia 2000 cGy (RT) en el postoperatorio así como los de estadio III FH con 1000 ó 2000 cGy (RT). La sobrevivida de 4 años en el caso de 279 pacientes con alto riesgo fue de 73% incluyendo a pacientes en cualquier estadio IV y a todos los de histología desfavorable (UH) los cuales recibieron radioterapia postoperatoria y AMD, VCR, ADR y en algunos ciclofosfamida CPM (10mg/kg/día). El análisis estadístico de la sobrevivida libre de enfermedad demostró que la quimioterapia menos agresiva no disminuyó los resultados para los pacientes de bajo riesgo y la ciclofosfamida no mostró beneficio alguno en los pacientes de alto riesgo.

Un 5 a un 15% de los nefroblastomas son demasiado grandes para llevar a cabo una resección quirúrgica de primera intención (diámetro mayor de 12cm, peso mayor de 600grs, tumor que rebasa la línea media o que infiltre estructuras adyacentes) siendo estos los casos en que se requiere de la disminución del volumen tumoral para facilitar su resección. En los casos reportados en este estudio el Dr. Broecker autor del mismo consideró a la biopsia preoperatoria como innecesaria dado que los hallazgos radiográficos fueron típicos de Tumor de Wilms. Iniciando el tratamiento por 5 días con Actinomicina D a 15mcg/kg/día y Vincristina a 1-1.5mg/m<sup>2</sup>SC = por semana en 8 dosis. La revaloración radiológica a las 8 -

semanas demostró una reducción tumoral de un 50% a un 75% permitiendo llevar a cabo su resección. Se sugiere biopsia confirmatoria del diagnóstico sólo en caso de existir duda con los estudios radiológicos. En caso de Tumor de Wilms - la mayor objeción contra la administración de la quimioterapia en forma preoperatoria ha sido la posibilidad de error diagnóstico, aunque se sabe que en el Primer Estudio Nacional de Wilms de Estados Unidos de Norteamérica de - 1976, se obtuvo únicamente un 5% de falsas positivas en - 606 pacientes registrados basándose en el diagnóstico con la urografía exclusivamente. Un 50% de estos errores diagnósticos corresponden a otras entidades malignas lo que - disminuye el impacto negativo de la quimioterapia preoperatoria. En varias series reportadas por Bracken y colaboradores y por Wagget y Koop no existieron errores diagnósticos ni complicaciones postquimioterapia. 4,8,10

La utilidad de la arteriografía permanece en controversia y no está indicada en la evaluación rutinaria de Tumor de Wilms. La arteriografía puede ser requerida para delinear el patrón vascular de un riñón no visible o excluido, si el ultrasonido y la tomografía no son definitivos, o - si el tumor es bilateral y se considera la heminefrectomía como tratamiento posible. El Estudio Nacional de Tumor de Wilms recomienda la arteriografía en caso de que el tumor sea pequeño, se localice claramente intrarrenal y no sea posible su estudio con otros medios. 24

Se revisaron los expedientes clínicos de 77 niños incluidos en el Tercer Estudio Nacional de Tumor de Wilms - en 1979 quienes además de mostrar el Tumor de Wilms como tumor primario tuvieron participación de la vena cava inferior por trombo tumoral, ninguno de ellos recibió quimioterapia preoperatoria ni radioterapia. Se observó que el ultrasonido y la venocavografía inferior fueron de mayor utilidad que la tomografía computada en el diagnóstico preoperatorio. El seguimiento en promedio fue de 2.7

años. Los porcentajes de sobrevida de los pacientes con - trombo tumoral a los 3 años se determinaron por estadios siendo en el II de 88%, el III de 89% y el IV de 62%. El factor pronóstico más importante lo constituyó el tipo - histológico. La localización del trombo tumoral no mostró modificación en la sobrevida. Los 16 pacientes que mostraron compromiso atrial sobrevivieron 3 años o más. Confirmamos la recomendación de llevar a cabo una resección - quirúrgica apropiada del tumor y del trombo cuando sea po sible. 11

Entre 1963 y 1974 Mahesh Kumar y colaboradores estudia- ron a 36 niños con tumores sólidos malignos e irresecables inicialmente los cuales fueron tratados antes dela cirugía con quimioterapia, radioterapia o ambas. Las indicaciones para la quimioterapia preoperatoria en este estudio fue- ron las siguientes en caso de Tumor de Wilms diámetro mayor de 10cm, infiltración abdominal, enfermedad metastásica, - bilateralidad e hipertensión arterial de 180/120 mm Hg, en un total de 21 pacientes. Los otros tipos de neoplasias co- rrespondieron a 6 neuroblastomas, 2 rabdomiosarcomas, 2 li- posarcomas, 2 carcinomas embrionarios, 1 adenocarcinoma - rectal, 1 osteosarcoma y 1 hepatoblastoma. 1

Los agentes quimioterapéuticos fueron seleccionados por su alta sensibilidad y especificidad de acuerdo al tipo de neoplasia, (Ref.1). Cuatro de los 36 pacientes no recibie- ron quimioterapia en forma preoperatoria y 6 de ellos no - la recibieron en el postoperatorio. Sólo 2 de los pacien- tes recibieron un agente ( Actinomomicina D ), mientras que el resto recibió 2 o más medicamentos.

Ref.1 Esquema de quimioterapia para tumores irresecables.

Tumor de Wilms	V-C-D-A
Neuroblastoma	V-C-D-A-Dn-VH26
Rabdomiosarcoma	V-C-D-A-NM
Ca embrionario	V-C-D
Liposarcoma	V-C-D-A

Hepatoblastoma	V-D
Adenocarcinoma rectal	5Fu
Osteosarcoma	V-D

V: Vincristina	1 a 1.5mg/m <sup>2</sup> SC/sem
C: Ciclofosfamida	150-200-600mg/m <sup>2</sup> SC/Sem
D: Actinomicina D	0.4mg/m <sup>2</sup> SC/día, sem, 15 días
A: Adriamicina	25 mg/m <sup>2</sup> SC/sem alt. con D
Dn:Daunomicina	25 mg/m <sup>2</sup> SC/sem
VM 26:Epipodofilotoxina	c/sem ó 2
NM:Mostaza nitrogenada	3.mg/m <sup>2</sup> SC/sem
5Fu:5 Fluoracilo	10mg/m <sup>2</sup> SC/sem

La radioterapia se administró con Co 60 directamente al tumor(local) y/o regional para incluir áreas adyacentes. A dosis tumoricida variable de acuerdo al tipo de tumor. De 33 pacientes 3 no tuvieron radioterapia preoperatoria y 16 no la tuvieron en el postoperatorio. Se obtuvo una respuesta objetiva con una reducción del 50% ó más del volumen tumoral palpable o demostrable radiológicamente después de 2 semanas. Posterior a la reducción tumoral se practicó resección total o subtotal del tumor en uno o más procedimientos con base en los hallazgos transoperatorios. Se practicaron 6 laparotomías en un paciente con Ca embrionario en un período de 10 años a fin de erradicar completamente el tumor. En 2 de los casos se tomaron biopsias únicamente, realizándose resecciones parciales en 3 de ellos y resección total en uno de los casos. La proporción de pacientes que se mantuvieron libres de actividad tumoral posterior a la cirugía fue del 48% en caso de tumor de Wilms y del 60% en pacientes con otro tipo de neoplasia maligna irresecable. Ref. 1. El grupo fue pequeño y heterogéneo y aunque no puede ser considerado como estadísticamente confiable, los resultados obtenidos son clínicamente significativos.

Cabe mencionar que durante el curso de la quimioterapia con sulfato de vincristina (1-1.5mg/m<sup>2</sup>SC/sem) algunos de los ni--

ños presentaron anorexia, náusea y vómito ocasionales, así como alopecia completa o parcial en 25 de los niños (70%). En otros 3 de los niños se recobró la pérdida de la fuerza extensora al suspender temporalmente la administración de vincristina. También se presentaron úlceras orales y diarrea en un paciente que recibió actinomicina D a .4mg/m<sup>2</sup> SC/día y radioterapia abdominal total con Co 60 simultáneamente. En otros 5 pacientes (13%) se observó leucopenia no existiendo otros síntomas de toxicidad.<sup>1,7</sup>

Ya han sido descritas las alteraciones ocasionadas por la radioterapia pero existe poca información que confirme los cambios inducidos por la quimioterapia preoperatoria.<sup>3</sup>

La valoración radiológica inicial en caso de sospecha del tumor consiste en placas simples de tórax y abdomen, seguidas de una serie ósea para descartar enfermedad metastásica. Las calcificaciones pueden hacerse presentes en el 50% a 60% de los neuroblastomas de localización abdominal comparado con el 10 al 20% en caso de Tumor de Wilms, pudiendo observarse una mayor incidencia de calcificaciones en los estudios de tomografía computada ya que ésta es más sensible y específica para detectarlas. Los resultados de éste estudio que confirma que el uso de la tomografía computada y del ultrasonido como métodos primarios de diagnóstico disminuyen la necesidad de una pielografía intravenosa o de una angiografía para la valoración de masas tumorales palpables. El ultrasonido no representa riesgo por radiación y ocasionalmente requiere de mínima sedación aunque a diferencia de la tomografía computada con medio de contraste que sí brinda información acerca de la función renal; la reseccabilidad de un tumor también puede ser valorada tomando en cuenta la invasión del tumor a los tejidos adyacentes.<sup>5,6</sup> La exactitud de éstos métodos para evaluar el volumen tumoral nos proporciona un monitoreo preciso de la respuesta a la quimioterapia, a la radioterapia en caso de tumores irresecables.<sup>6</sup>

La conducta a seguir en el tratamiento de los tumores primarios malignos de hígado es la resección quirúrgica. Exis --

tiendo evidencia actual que sugiere un mejor pronóstico si se combina la cirugía con la quimioterapia aunque la resección quirúrgica completa o total aun ofrece la mayor oportunidad de cura.<sup>12</sup>

Ultimamente la tomografía computada y la angiografía hepática se han convertido en los estudios de gabinete más valiosos en los casos de lesión hepática y presencia de enfermedad metastásica, dejando al ultrasonido abdominal en un segundo plano en caso de masas hepáticas.<sup>12</sup>

Se considera al hepatoblastoma como el tumor hepático maligno más frecuente en la infancia. En la literatura actual se señala que la resección quirúrgica completa es necesaria para la curación. Aunque en un 40% de los pacientes con este tipo de tumor la resección completa es imposible. La quimioterapia por sí sola o en conjunto con la radioterapia ha sido utilizada en casos aislados para reducir el tamaño en tumores primarios y convertir a los hepatoblastomas irresecables en resecables. El criterio para determinar la irresecabilidad fue enfermedad metastásica, participación de ambos lóbulos hepáticos y un tamaño lo suficientemente grande para llevar a cabo una resección completa. En un estudio de enero de 1989 en Toronto, Canadá; se utilizó la quimioterapia en forma preoperatoria en 11 niños con hepatoblastomas considerados como irresecables por participación de ambos lóbulos en 8 de los casos y por el tamaño tumoral en 3 de ellos. Posterior a la administración de Cisplatino de 20 a 90 mg/m<sup>2</sup>SC/día durante 5 días y Adriamicina a 25mg por metro cuadrado de superficie corporal por día durante 3 a 5 días, se observó una reducción en el volumen tumoral del 50 al 95%, después de 2 a 6 ciclos de quimioterapia. El diagnóstico de tumor hepático se realizó mediante el ultrasonido y la tomografía computada, realizándose en 6 de los casos el diagnóstico histológico inicial a través de biopsia percutánea y en 5 de los pacientes mediante biopsia a cielo abierto.<sup>13</sup>

Aunque han sido reportados casos esporádicos de hepatoblastoma con sobrevida a largo plazo posterior a manejo con quimioterapia exclusivamente, la mayoría de los reportes indica que es necesaria la resección completa del tumor a fin de obtener

una mejor sobrevida.<sup>12,13</sup>

Entre 1950 y 1982 se estudiaron a 48 niños que mostraron neoplasias hepáticas malignas, más de la mitad de estos pacientes (54%) presentaban patología irresecable al momento del diagnóstico, ninguno de ellos sobrevivió independientemente del tratamiento instituido. De aquellos pacientes con patología resecable (46%) unicamente a aquellos a los que se les practicó resección tumoral como tratamiento definitivo (33%) tuvieron una oportunidad mayor de sobrevida libre de enfermedad, permaneciendo solo 11 de 15 pacientes de este estudio libres de enfermedad a 6 meses y hasta 23 años posterior a la cirugía. Es importante hacer notar que ninguno de los 9 casos en que se llevó a cabo una intervención radical (trisegmentectomía) sobrevivió por más de 5 años.<sup>12</sup>

El porcentaje de mejoría mediante corrección quirúrgica para el hepatoblastoma se ha mantenido en el 60% y para el carcinoma hepático aproximadamente el 30%, estas cifras se basan en el porcentaje de operabilidad del 50 al 60% que lo permite. La mortalidad sin cirugía aumenta al 100%. Existe una alta incidencia de morbilidad y mortalidad asociadas a este tipo de cirugía, siendo la principal causa de muerte la relacionada al sangrado masivo transoperatorio.<sup>12,13</sup>

A pesar de los avances en las técnicas, la morbilidad y mortalidad quirúrgicas, son todavía significativas. La pérdida excesiva de sangre es la complicación observada mas a menudo durante la operación e inmediatamente después, y -- otras complicaciones postoperatorias mas o menos frecuentes de la lobectomía hepática son el absceso subfrénico, infección de la herida, fistula biliar, obstrucción del intestino delgado y obstrucción biliar. Sin embargo la mayor parte de estos problemas, pueden ser superados sin mortalidad. Aproximadamente una cuarta parte de los niños con tumores epiteliales malignos tienen afección hepática difusa o metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico, de modo que tan solo puede efectuarse biopsia del tumor. Como ya se indicó

antes ninguno de estos niños ha sido curado hasta la fecha. Ahora bien, para aquellos en quienes puede ser reseccionado el tumor en su totalidad, el pronóstico es mucho mejor, ya que aproximadamente el 50% pueden ser curados, es decir mantenerse libres de enfermedad. <sup>16,17</sup> Los resultados de la cirugía son algo mejores para niños con hepatoblastoma que para los que padecen carcinoma hepatocelular. Cerca del 90% de las muertes por cancer metastásico ocurren en el primer año después del diagnóstico. <sup>17</sup>

Estudios recientes han demostrado que existen factores pre y postoperatorios los cuales estratifican de una forma gruesa a los pacientes con tumores del neuroectodermo primitivo en grupos de riesgo. A los niños con factores que sugieren mal pronóstico posterior al tratamiento con cirugía y radioterapia exclusivamente, el empleo de quimioterapia conjunta puede incrementar su sobrevida. Desde 1983. 26 niños con tumores del ectodermo primitivo, de mal pronóstico fueron tratados con radioterapia y quimioterapia conjunta a base de Vincristina 1.5a 2mg/m<sup>2</sup>SC/sem más Cisplatino a 20-90mg/m<sup>2</sup>SC/día durante 5 días, el 96% de los pacientes que ingresaron a este protocolo permanecen vivos y libres de enfermedad a un promedio de 24 meses de su diagnóstico (6 a 50 meses). Estos pacientes fueron comparados con un grupo de niños con factores pronósticos similares tratados entre 1975 y 1983. Resultando con una sobrevida libre de enfermedad significativamente mejor (P menor de 0.002). La sobrevida actual libre de actividad tumoral de 2 años resultó de 96% en los pacientes del protocolo comparados con el control -- histórico de pacientes (59%) tratados exclusivamente con -- radioterapia. Los resultados de este estudio aunque en forma preliminar sugieren que el empleo de la quimioterapia conjunta resulta efectiva, incrementando el porcentaje de sobrevida libre de enfermedad en niños con mal pronóstico. <sup>18</sup>

En 231 niños estudiados prospectivamente por presentar neuroblastomas metastásicos, se incluyó en su seguimiento una primera cirugía al momento del diagnóstico o inmediatamente después de la administración de quimioterapia preope-

ratoria (V-A-C-D y/o mostaza fenilalanina) y una segunda intervención quirúrgica evaluándose el porcentaje de reseca--bilidad y el porcentaje de complicaciones. Más del 85% de -- los tumores primarios se localizaron a abdomen. La inciden--cia de resección completa macroscópica se incrementó de 30% a 60% posterior a la quimioterapia preoperatoria (P menor de 0.001). No existió diferencia entre la eficacia de una inter--vención retardada y una segunda intervención en estadios IV y IV-S. El mismo porcentaje de complicación fue de 20% (com--plicación por paciente) y de 25% (complicación por cirugía) en estas últimas se incluyeron problemas locales (7.9%), in--fecciones (5.9%), disfunción orgánica (8.3%) y otras meno--res (1.3%). No se apreció diferencia significativa entre -- las distintas modalidades quirúrgicas. Por ejemplo la quimio--terapia preoperatoria no incrementó el porcentaje de compli--cación ni modificó el patrón. Aunque la recurrencia local -- en el 40% de los casos sugiere un tratamiento quirúrgico -- más agresivo. Este estudio provee de bases para pensar que la quimioterapia empleada en forma preoperatoria ayuda a -- practicar una resección quirúrgica completa en caso de tu--mores primarios irreseccables inicialmente sin incrementar -- el porcentaje de complicaciones. 19

La frecuencia del Rabdomiosarcoma es similar a la del Tu--mor de Wilms y representa un 10 a 15% de todas las lesiones malignas sólidas en niños. Aunque este tumor ha sido recono--cido como una entidad distinta durante mas de 100 años el -- índice de supervivencia fue menor de 10% hasta finales de -- los 60's, pero en los ultimos 10 años se ha registrado un no--table avance a tal respecto en niños con este tumor embrio--nario. El factor que sin duda ha ejercido más influencia en tal mejoría ha sido el advenimiento de programas terapéuti--cos multidisciplinarios combinados que utilizan la resección quirúrgica, la radioterapia regional y cursos prolongados e intensivos de quimioterapia con agentes múltiples, (V-A-C-D). En 1961 se sugirió que la quimioterapia podría mejorar la -- supervivencia en niños con Rabdomiosarcoma, pero una revisión de 75 casos de niños publicada en 1967 por la clínica Mayo, -

indicó que ni la radiación (1800,2000 hasta 6000 rads) ni la quimioterapia mejoraron la sobrevida. En 1969 dos estudios (Grosfeld y Pratt) sugirieron que la terapéutica combinada mejoró notablemente el pronóstico en niños con Rabdomio sarcoma. 20,21

Entre 1982 y 1987, setenta y cuatro paciente (46 hombres y 28 mujeres) fueron estudiados por presentar presumiblemente metástasis de sarcomas de partes blandas de cuello, cabeza, miembros y tronco. Las edades fluctuaron entre 11 y 75 -- años (promedio 38). Treinta de ellos, el 41% , tuvieron múltiples procedimientos por recurrencias (en promedio de 2 a 6 exploraciones quirúrgicas). La sobrevida promedio en caso de toracotomía para el grupo de pacientes con sarcomas confirmados histológicamente (n:63) fue de 20.3 meses. Los pacientes que se mostraban libres de enfermedad metastásica al momento de la toracotomía tuvieron una sobrevida mayor (26.8 - meses en promedio ) que aquellos con enfermedad metastásica irresecable (9 meses en promedio). En este estudio el sexo, la edad y la localización del tumor primario no modificaron la sobrevida al igual que no se modificó con la utilización de quimioterapia en forma postoperatoria. En los pacientes en los cuales la enfermedad o tumor primario puede ser resecado completamente, el número de nódulos metastásicos existentes y resecados no influye en la sobrevida a largo plazo. 22

Desde marzo de 1981 hasta diciembre de 1984 fueron estudiados al azar 119 pacientes con sarcoma de partes blandas - en estadio III. Posterior a la administración de Adriamicina en 57 de los casos (grupo piloto) y en los del grupo control únicamente con tratamiento quirúrgico, 62 casos. La quimioterapia administrada a las 6 semanas de la cirugía consistió en Adriamicina intraarterial preoperatoria, radioterapia -- (1750cGy) y resección quirúrgica posterior. A un seguimiento promedio de 28 meses no existió diferencia entre los 2 grupos en lo referente a la sobrevida (Adriamicina; 84%, control: 80%), recurrencia tumoral local o sobrevida libre de enfermedad (Adriamicina 58%, control 54%). Este estudio confirmó que la utilización de Adriamicina como agente único en forma post-

operatoria no mostró ningún beneficio clínico significativo en pacientes en estadios avanzados de sarcoma de partes blandas tratados con Adriamicina preoperatoria, radioterapia y resección quirúrgica. A pesar de que el tratamiento con Adriamicina postoperatoria no mostró beneficio significativo al grupo experimental en comparación con el control, ambos grupos de pacientes tuvieron un porcentaje de supervivencia libre de enfermedad mayor que los controles reportados en la literatura.<sup>23</sup>

## MATERIAL Y METODOS.

### TIPO DE ESTUDIO.

Retrospectivo parcial, observacional, descriptivo y longitudinal.

### UNIVERSO DE TRABAJO.

El presente estudio se llevó a cabo en el Módulo de Cirugía Pediátrica del Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera", en pacientes de uno a 15 años portadores de tumores malignos sólidos y considerados como irresecables con base en parámetros adelante descritos.

Con la participación del Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI quien realizó la evaluación de los casos e indicó el tratamiento quimioterapéutico a cada paciente según el tipo de neoplasia.

### TECNICAS PARA CONTROLAR DIFERENCIAS.

Tanto de los sujetos de estudio como de la situación, las técnicas para controlar las diferencias están en función de los criterios de inclusión y exclusión.

**CRITERIOS DE INCLUSION.**

Teniendo en consideración que las neoplasias sólidas malignas mas frecuentes en la edad pediátrica son el Neuroblastoma o Tumor de Wilms, el Neuroblastoma, el Rabdomiosarcoma y los Tumores Hepáticos. Sin olvidar las neoplasias del Sistema Nervioso Central que no son objeto de estudio en este proyecto. Se incluyeron en el proyecto a los pacientes con tumores sólidos malignos considerados como " irresecables " con base en los siguientes criterios.

**I. NEFROBLASTOMA O TUMOR DE WILMS.**

- a. Diámetro transverso mayor de 10 cm.
- b. Volúmen o localización que impida una resección completa.
- c. Participación de ambos riñones.
- d. Enfermedad metastásica.
- e. Estadios avanzados III, IV y V.

**II. TUMORES HEPATICOS MALIGNOS.**

- a. Volúmen o localización que impida una resección completa.
- b. Participación de ambos lóbulos.
- c. Enfermedad metastásica.

**III. NEUROBLASTOMA.**

- a. Volúmen o localización que impida una resección completa.
- b. Estadios avanzados III, IV y IV-S.

#### IV. RABDOMIOSARCOMA.

- a, Volúmen o localización que impida una resección completa.
- b. Estadios avanzados II-C, III y IV.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION.

Se excluyeron de este estudio a todos aquellos pacientes con tumores que no reunieron los parámetros antes mencionados.

#### CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL.

Los pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

#### PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LA MUESTRA.

Se tomaron en cuenta para el estudio a aquellos pacientes que ingresaron al Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital General de Zona No.1 " Gabriel Mancera " en el periodo comprendido del 10. de febrero de 1989 al 31 de diciembre de 1990, que reunieron los requisitos de los criterios de inclusión. Los datos obtenidos del expediente clínico, radiológico, interrogatorio directo y exploración física al momento del diagnóstico e inicio de la quimioterapia fungieron como fuente de información. Con la participación del Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI a fin de implementar el tratamiento a cada tipo de neoplasia.

**CAPTACION DE DATOS.**

Los datos recopilados fueron colectados en hojas especialmente diseñadas que incluyeron el nombre del paciente, cédula, edad, sexo, diagnóstico, agente empleado para la quimioterapia, dosis, número de dosis, tiempo de aplicación, fecha de inicio de quimioterapia, de terminación de la misma, volumen tumoral al inicio de la quimioterapia - mediante exploración física, ultrasonido, o tomografía computada y; al término de la misma. Porcentaje de reducción tumoral, tiempo anestésico y cantidad de sangrado transoperatorio. (Anexo no.1)

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.****Nombre:****Cédula:****Edad:****Sexo:****Diagnóstico:****Tipo histológico:****Sitio:****Fecha de diagnóstico:****Quimioterapia (agente):****Dosis:****Fecha de inicio Qt:****Fecha de terminación:****Número de dosis:****Tiempo de aplicación:****Volúmen tumoral inicial: EF, US, TAC.****Volúmen tumoral final:****Porcentaje de reducción:****Sangrado transoperatorio:****Tiempo anestésico:**

**ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFORMACION QUE SE OBTUVO.**

- a. El análisis estadístico se basó en la hipótesis genral.  
b. Hipótesis estadística:

$H_0 = Q_t$  preoperatoria  $\neq$  Reducción volúmen tumoral

$H_1 = Q_t$  preoperatoria = Reducción volúmen tumoral

$H_0 =$  Reducción volúmen tumoral  $\neq$  Complicaciones Qx

$H_1 =$  Reducción volúmen tumoral = Complicaciones Qx

$H_0 =$  Hipótesis Nula

$H_1 =$  Hipótesis Alterna

$Q_t =$  Quimioterapia

$Q_x =$  Quirúrgicas

- c. De acuerdo al tipo de variable y debido al escaso número de casos obtenidos no fue posible realizar la prueba de Chi cuadrada, llevándose a cabo en su lugar análisis estadístico con la Prueba de Kappa ( P ) que incluye porcentaje de Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor estadístico negativo.

## RESULTADOS:

En un total de 17 pacientes estudiados por presentar tumores sólidos malignos considerados como irresecables con base en sus dimensiones y proximidad a estructuras vitales adyacentes, se observó un discreto predominio del sexo masculino sobre el femenino, 53% y 47% respectivamente.

En cuanto a las edades de los pacientes estas oscilaron entre los 9 meses y los 14 años, con un promedio general de edad de 4.1 años. Observándose una incidencia mucho mayor en los menores de 5 años con un 64% del total; y un porcentaje considerable en los menores de un año, el 29%. No. 1

En lo que respecta a la edad de presentación promedio para cada tipo de tumor en particular encontramos que para los Nefroblastomas o Tumores de Wilms la edad promedio de presentación fue de 4.2 años, en el caso de los Neuroblastomas fue de 3.6 años, para los Rabdomiosarcomas de 5 años y finalmente los Hepatoblastomas con un promedio de presentación de 2 años de edad. No. 2

La frecuencia en la presentación de acuerdo a los distintos tipos de neoplasias sólidas málicas correspondió a lo siguiente: el primer lugar correspondió al Neuroblastoma con 6 casos correspondientes a un 35.2% del total, el segundo lugar lo obtuvo el Rabdomiosarcoma con un 29.4%, los Nefroblastomas o Tumores de Wims ocuparon el tercer sitio con un 23.5%, correspondiendo finalmente al Hepatoblastoma un 11.7% del total. No. 2

En cuanto al tipo histológico en particular se refiere encontramos una gran diversidad, no siendo factible su clasificación, cabe mencionar que entre los Nefroblastomas encontramos algunos mixtos, otros indiferenciados tanto de histología favorable como desfavorable. La mayoría de los Neuroblastomas se encontraron en diferenciación o moderadamente indiferenciados; los casos de Rabdomiosarcomas se mostraron

como embrionarios con diferenciación condroide, botrioide, poco diferenciados o indiferenciados. En el caso de los tumores hepáticos existieron dos casos de Hapatoblastomas únicamente ambos de tipo fetal. No. 3

La mayoría de los tumores mostraron estadios avanzados al momento del diagnóstico III y IV, con excepción de un caso de nefroblastoma estadio I.

En cuanto a la localización topográfica se refiere observamos que la mayoría de los tumores se presentaron en riñón en 6 de los casos (35%), 4 nefroblastomas y 2 neuroblastomas, glándula suprarrenal en 11% de los casos 2 neuroblastomas, en vejiga el 17% con 2 casos de rhabdomyosarcoma, en mediastino posterior 11% con 2 casos de neuroblastoma, hígado 11% con dos casos de hepatoblastoma y, 2 casos de rhabdomyosarcoma localizados a vulva y región perianal. No. 3

Se practicaron biopsias excisionales con fines diagnósticos y de confirmación histopatológica en el 77% de los casos previo a la administración de la quimioterapia específica, exceptuando los casos de nefroblastomas o Tumores de Wilms en los cuales se consideró opcional este procedimiento, no siendonecesarias para confirmar el diagnóstico ya sustentado con los exámenes de laboratorio y de gabinete específicos, con una certeza hasta del 95%.

El lapso transcurrido entre la fecha del diagnóstico y el inicio de la quimioterapia específica fue variable de un caso a otro, obteniéndose en promedio 7.5 días para iniciar esta ya una vez confirmado el diagnóstico. No. 4

Caso similar el encontrado entre el tiempo de inicio de la quimioterapia y la intervención quirúrgica final, obteniéndose un promedio de 60 días a fin de llevar a cabo la resección tumoral definitiva. No. 4

Los esquemas de quimioterapia empleados fueron específicos para cada tipo histológico en particular, encontrando una gran diversidad de esquemas, dosis y número de ciclos y cursos, aún en un mismo tipo tumoral, siendo imposible clasificarlos o agruparlos además de no ser el objetivo primordial de este estudio. Basta con mencionar únicamente que la respuesta tumoral obtenida empleando los distintos esquemas y agentes fue satisfactoria, observándose una reducción del volúmen tumoral en todos los casos. No. 5

Como ya mencionamos con anterioridad el 100% de los casos estudiados mostraron una disminución del volúmen en mayor o menor grado, existiendo en forma general una reducción promedio de 48.8% para todos los tumores estudiados.

Observándose ya en forma particular que los nefroblastomas redujeron su volúmen en un 60% aproximadamente, los rabdomiosarcomas en 50% en promedio, los neuroblastomas en un 40 por ciento en promedio y los hepatoblastomas con un 35% de reducción promedio. No. 4

También consideramos importante señalar que a pesar de haber mostrado una reducción del volúmen, el 24% de los tumores permanecieron irresecables debido a su proximidad con órganos y tejidos vitales que impiden su resección. En el 76% restante en los cuales sí fue posible realizar la resección quirúrgica lo más completa posible esta se llevó a cabo en un 88% en promedio tomando en cuenta la apreciación macroscópica hecha por el cirujano durante la intervención y, dejando en promedio un residual del tumor del 22% únicamente. No. 6

Entre las complicaciones transoperatorias a valorar se encuentran el sangrado el cual en promedio fue de 150cc aproximadamente, aunque existieron casos con menor cantidad y otros con mayor volúmen perdido, dependiendo de la edad y el peso del paciente.

El tiempo anestésico empleado para llevar a cabo la intervención quirúrgica final osciló entre los 75 min. y las 3 horas de acuerdo a cada caso en particular, obteniéndose un promedio de 120 minutos en general.

En lo referente a valorar la ruptura de la cápsula tumoral, esto no fue posible en la mayoría de los casos con excepción de algunos tumores de Wilms, en el resto no existía una cápsula como tal o un borde nítido ya que mostraban infiltración a tejidos adyacentes. No. 7

Se presentaron 3 defunciones correspondientes al 17% del total de casos estudiados, todos ellos mostraban complicaciones importantes al momento de su ingreso.

El primer caso se trata de un paciente femenino de 4 años con diagnóstico de Tumor de Wilms estadio IV de histología desfavorable con invasión a vena cava y aurícula derecha por trombo tumoral. Falleciendo a los 12 días de haberse iniciado el tratamiento con quimioterapia a base de Vincristina y Actinomicina D, sin alcanzar a llevarse a cabo cirugía alguna. La autopsia reveló una disminución importante de aproximadamente el 90% del tumor renal, pero sin mostrar cambio alguno en el trombo tumoral de vena cava y aurícula derecha.

El segundo caso un paciente femenino de 7 años de edad con diagnóstico de Sarcoma indiferenciado vulvar con metástasis a pulmón y sistema nervioso central, falleciendo a los 145 días de haberse iniciado la quimioterapia a base de Vincristina, Actinomicina D, Ciclofosfamida, Epirubicina, VP16 y radioterapia. Existiendo en este caso una reducción del volumen tumoral del 40%.

El tercer caso un masculino de 9 meses de edad con diagnóstico de Hepatoblastoma con patrón epitelial fetal, al cual se administró quimioterapia con Cisplatino, y Epirubicina durante 120 días, procediendo a realizar la cirugía y apreciándose una reducción del 35%, falleciendo el mismo día de la intervención.

En cuanto a la evolución actual de los pacientes el 83% de los mismos se encuentra con actividad tumoral presente en mayor o menor grado, ninguno sobrepasa el límite de 5 años para valorar curación y, el 17% restante falleció.

CUADRO No. 1 INCIDENCIA DE TUMORES POR GRUPOS DE EDAD.

EDAD	CASOS	PORCENTAJE
Menores de 1 año	5	29%
1 año a 3 años	2	11%
3 años a 6 años	4	23%
6 años a 12 años	4	23%
12 años a 15 años	2	11%

CUADRO No. 2 INCIDENCIA Y EDAD PROMEDIO.

DIAGNOSTICO	CASOS	PORCENTAJE	EDAD PROMEDIO
Neuroblastoma	6	35.2%	3.6
Rabdomiosarcoma	5	29.4%	8
Nefroblastoma	4	23.5%	4.2
Hepatoblastoma	2	11.7%	2

## CUADRO No. 3

## TIPO HISTOLOGICO

Tumor de Wilms	F	E III mixto	riñón derecho
Tumor de Wilms	F	E I hist. fav.	riñón izq.
Tumor de Wilms	M	E IV HF indif.	riñón izq.
Tumor de Wilms	F	E IV HD indif.	riñón derecho
Neuroblastoma	F	E III INDIF.	suprarrenal d.
Neuroblastoma	F	E III -	suprarrenal d.
Neuroblastoma	F	E III -	mediastino p.
Neuroblastoma	M	E IV -	riñón derecho
Neuroblastoma	M	E IV -	riñón derecho
Neuroblastoma	M	E IV DIF.	mediastino p.
Rabdomiosarcoma	M	E III indif.	vejiga
Rabdomiosarcoma	M	E III emb.	vejiga
Rabdomiosarcoma	F	E III indif.	vejiga
Rabdomiosarcoma	F	E IV indif.	vulva
Rabdomiosarcoma	M	E III indif.	perianal
Hepatoblastoma	M	FETAL EPIT.	hígado
Hepatoblastoma	M	FETAL TERAT.	hígado

CUADRO No. 4

DIAGNOSTICO	Dx - Qt	INICIO	FINAL	REDUCCION	Qt-Qx
Nefroblastoma	2 d	15cm	7cm	50%	21d
Neuroblastoma	6 d	6cm	2.5cm	60%	78d
Neuroblastoma	13 d	13cm	9cm	30%	45d
Neuroblastoma	1 d	16cm	7.5cm	50%	120d
Nefroblastoma	11 d	13cm	8cm	40%	18d
Rabdomiosarcoma	10 d	16cm	6cm	60%	90d
Nefroblastoma	7 d	12cm	3cm	80%	12d
Rabdomiosarcoma	15 d	15cm	10cm	30%	14d
Neuroblastoma	3 d	6cm	3.5cm	40%	120d
Rabdomiosarcoma	7 d	8cm	3cm	60%	70d
Neuroblastoma	20 d	13cm	9cm	30%	120d
Neuroblastoma	5 d	15cm	10cm	30%	60d
Rabdomiosarcoma	3 d	8cm	2cm	75%	150d
Rabdomiosarcoma	1 d	13cm	8cm	40%	120d
Nefroblastoma	1 d	14cm	4cm	70%	21d
Hepatoblastoma	13 d	9cm	6cm	30%	90d
Hepatoblastoma	5 d	7cm	4cm	40%	19d

## CUADRO No. 5      ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA.

- Neuroblastoma: - VCR+CFA  
 - VCR+CFA+AMD  
 - VCR+CFA+OPDDD  
 - VCR+CFA+ADR+DTIC  
 - VCR+CFA+ADR+VP16+EPI
- Rabdomiosarcoma: - AMD+VCR+CFA  
 - AMD+VCR+CFA  
 - AMD+VCR+CFA  
 - AMD+VCR+CFA+EPI  
 - AMD+VCR+CFA+DTIC+VP16
- Nefroblastoma: - VCR+AMD  
 - VCR+AMD  
 - VCR+AMD+ADR  
 - VCR+AMD+ADR
- Hepatoblastoma: - ADR+CIS+EPI  
 - ADR+CIS+EPI+OPDDD

- \* VCR = Vincristina  
 AMD = Actinomicina D  
 ADR = Adriamicina  
 CFA = Ciclofosfamida  
 CIS = Cisplatino  
 EPI = Epirubicina  
 DTIC= Dimetiltriazano imidazol  
       carboxamida  
 VP16= Etoposide  
 OPDDD= OrtoparaDDD mitotane

\* Dosis: variable.

**CUADRO No. 6 PORCENTAJE DE RESECABILIDAD TUMORAL.**

TUMORES RESECABLES	76%
TUMORES IRRESECABLES	24%
PROMEDIO RESECABILIDAD MACROSCÓPICA.	88%

**CUADRO No. 7 COMPLICACIONES TRANSOPERATORIAS.**

SANGRADO	150 cc	prom.
TIEMPO ANESTESICO	120 cc	prom.
RUPTURA TUMORAL	-	-

**ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS.**

\* Prueba de Kappa (P)

Qt Pre/ REDUCCION T.	Qt Pre/ RESECABILIDAD	Qt Pre/ COMPLICACIONES
S = 100%	S = 100%	S = 100%
E = 0	E = 0	E = 0
VPP = 1	VPP = .76	VPP = .70
VPN = 0	VPN = 0	VPN = 0
P = 100%	P = 76%	P = 70%

Qt = Quimioterapia preoperatoria

S = Sensibilidad

E = Especificidad

VPP= Valor predictivo positivo

VPN= Valor predictivo negativo

## DISCUSION.

Al igual que en otras series reportadas la edad de presentación más frecuente de los tumores sólidos malignos en general es antes de los 5 años, siendo nuestra media de 4.1 años. En lo que respecta a cada tipo tumoral en particular encontramos que la edad promedio para los Tumores de Wilms fue de 4.2 años, en el caso de los Neuroblastomas de 3.6 años, para los Rbdomiosarcomas de 5 años y finalmente los Hepatoblastomas de 2 años de edad, todas sobrepasan las edades consideradas como promedio en la literatura, esto debido a los estadios tan avanzados mostrados en nuestra serie. Existiendo un discreto predominio del sexo masculino similar al reportado en otros estudios. 1,9,12,24

En cuanto a la incidencia de neoplasias sólidas malignas encontramos que el primer lugar en nuestro estudio lo ocupó el Neuroblastoma con 6 casos correspondientes al 35% del total de casos reportados. Esto concuerda con la mayor frecuencia del neuroblastoma en todas las series ya que se considera la neoplasia maligna más frecuente en edad pediátrica correspondiendo a esta el 50% del total de neoplasias presentadas. El segundo lugar lo ocupó el Rbdomiosarcoma con 29.4% del total y en tercero el nefroblastoma con 23.5% en otras series la incidencia en estas dos neoplasias es similar manteniéndose ambas en segundo plano después del neuroblastoma. Por último los hepatoblastomas con una incidencia de 11.7% del total, comparativamente mayor que en reportes internacionales, donde los tumores hepáticos representan un 2% del total, siendo en su mayoría benignos, y sólo un pequeño porcentaje malignos. 1,12,13,14,15

Al igual que en otros reportes la localización topográfica más frecuente en caso de neuroblastoma y nefroblastoma lo fue el retroperitoneo, correspondiendo a nuestro estudio un 35% de tumores renales y un 11% localizados en glándula suprarrenal. 1,5,6,9,24

Al igual que en la mayoría de los estudios reportados sugerimos la utilización de una biopsia excisional previa a la administración de quimioterapia con fines diagnósticos y de confirmación histopatológica, así como de implementación del manejo posterior y elección del agente adecuado. 1,2,4,6,18,19

En nuestro estudio no se tomó biopsia a los Tumores de Wilms en los cuales se sustentó el diagnóstico con base en estudios de gabinete como la urografía excretora, ultrasonido y tomografía computada; en los cuales según reportes oficiales se tiene únicamente un margen de error de 5% correspondiendo la certeza diagnóstica al 95% basándose exclusivamente en estudios de gabinete. No negamos la utilidad de la biopsia en estos casos en los cuales también sería conveniente valorar el tipo histológico con fines de tratamiento y pronóstico. 1,2,9,22

El lapso transcurrido entre la fecha del diagnóstico y el inicio de la quimioterapia específica fue variable de un caso a otro, obteniéndose en promedio 7.5 días para iniciar esta una vez confirmado el diagnóstico, debido en gran parte al retraso en el reporte histopatológico principalmente. 1,4,6

Caso similar el encontrado por el diferimiento de la intervención quirúrgica final a partir de la fecha del diagnóstico e inicio de la quimioterapia en la que obtuvimos en promedio 60 días a fin de llevar a cabo la resección tumoral definitiva. Cabe mencionar que a pesar de este retraso esto conlleva algunas ventajas como la ya confirmada reducción del volumen tumoral equiparable con los reportes de la literatura donde este lapso osciló entre 6 a 8 semanas en promedio. 1,6,21

Los esquemas de quimioterapia empleados fueron específicos para cada tipo tumoral apreciándose una gran diversidad de esquemas y de dosis. Siendo imposible clasificarlos, además de que no es el objetivo principal de

este estudio. Mencionaremos únicamente que al igual que en otros reportes la respuesta tumoral mostrada fue satisfactoria observándose una reducción del volumen en todos los casos. El porcentaje de reducción tumoral es comparable con lo observado en múltiples estudios realizados en los Estados Unidos de Norteamérica en donde se obtuvo una reducción promedio del 50% en forma general, equiparable con los resultados de nuestro estudio en donde se observó una reducción tumoral del 48.8% en promedio. 1,9,13,19,20

Cabe mencionar que entre las complicaciones transoperatorias a valorar en nuestro estudio como son el sangrado que en promedio fue de 150cc y el tiempo anestésico que resultó ser de 120min en promedio; los resultados obtenidos no son estadísticamente significativos siendo necesario realizar otro estudio comparativo y en un número mayor de pacientes durante un lapso mayor de un año con el fin de valorar en forma significativa estos parámetros. 1,9,11,14,15,17,21

La tasa de mortalidad en los casos de tumores sólidos malignos irreseccables a pesar de que disminuye con el empleo de la quimioterapia preoperatoria continúa siendo alta debido a lo avanzado de los estadios de presentación y las complicaciones secundarias. Nuestro estudio no valora la sobrevida debido al seguimiento tan corto de los pacientes y aunque resultó ser de 82.3% no es estadísticamente significativo. 1,9,19,21,22

## CONCLUSIONES:

1. La respuesta obtenida empleando la quimioterapia específica en forma preoperatoria fue satisfactoria, observándose una reducción del volumen tumoral en todos los casos.
2. Es necesario realizar biopsia previa a la administración de quimioterapia, para poder así indicar el agente específico de acuerdo al tipo histológico.
3. Para poder tener evidencia de las ventajas de la quimioterapia preoperatoria referidas es necesario realizar estudios comparativos en un número de pacientes que tenga valor estadístico y en un lapso mayor de un año.
4. Aunque no es el objetivo de éste estudio resulta de primordial importancia mencionar la necesidad de llevar a cabo el diagnóstico temprano de las distintas neoplasias a fin de evitar que se presenten en estadios avanzados, los cuales por su volumen necesariamente conllevan un riesgo quirúrgico mayor.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Mahesh Kumar, Earle L Wrenn, Fleming ID  
Preoperative therapy for unresectable malignant  
tumors in children.  
J Pediatr Surg 10: 657-670, 1975
2. Lister J, Levick RK  
Errors in diagnosis in Wilms Tumor.  
J Pediatr Surg 1: 488-497, 1966
3. Alvarez Silvan AM, Gavilan Carrasco F, Pineda GC  
Preservation of anaplastic features in Wilms  
Tumors after preoperative chemotherapy.  
Med Ped Oncol 17: 131-133, 1982
4. Bracken BR, Sutow WW, Jaffe N  
Preoperative chemotherapy for Wilms Tumor.  
Urology 19: 55-60, 1982
5. Faerber EN, Carter BL, Sarno RC  
Computed tomography of neuroblastic tumors in  
children.  
Clin Pediatr 23: 17-21, 1984
6. Mervyn D, Cohen S, Thomas W  
Preoperative evaluation of pediatric abdominal  
tumor volumes by computerized tomography.  
J Pediatr Surg 19: 273, 1984 *ibid*
7. Sullivan MP, Sutow WW, Cangir A, Taylor G  
Vincristine sulfate in management of Wilms Tumor.  
JAMA 202: 380, 1967 *ibid*

8. Wagget J, Koop CE  
Wilms Tumor preoperative radiotherapy and chemotherapy in management of massive tumors.  
Cancer 26: 338. 1970 ibid
9. D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB  
Treatment of Wilms Tumor. Results of the Third National Wilms Tumor Study.  
Cancer 64: 349-360, 1989
10. Brocker BH, Perlmutter AD  
Management of unresectable Wilms Tumor.  
Urology 24: 170-174, 1984
11. Ritchey ML, Kallalis FP, Breslow N  
Intracaval and atrial involvement with nephroblastoma: review of National Wilms Tumor Study - 3.  
J Urol 140: 1113-8, 1988
12. Giacomantonio M, Ein SW, Mancer K  
Thirty years of experience with pediatric primary malignant liver tumors.  
J Pediatr Surg 19: 523-526, 1984
13. Pierre A, Langevine AM, Filler RM  
Preoperative chemotherapy in unresectable hepatoblastoma.  
J Pediatr Surg 24: 24-29, 1989
14. Ein SH, Stephens CA  
Malignant liver tumors in children.  
J Pediatr Surg 9: 491-499, 1974
15. Exelby PA, Filler RM, Grosfeld JL  
Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma.  
American Academy of Pediatric Surgical Section Survey  
J Pediatr Surg 10: 329-337, 1975

16. Randal Jg, Altman AP, Gensman RM  
Liver resection in children with hepatic neoplasms.  
Ann Surg 187: 599-605, 1978
17. Taylor PH, Filler RM, Nebesar RA  
Experience with hepatic resection in childhood.  
Am J Surg 117: 435-441, 1969
18. Packer RV, Sutton LN, D'Angio G  
Management of children with primitive neuroectodermal tumors.  
Pediatr Neurosci 12: 272-282, 1985
19. Berthold F, Utecht S, Holdschneider AM  
The impact of preoperative chemotherapy on resectability of primary tumors and complications rate in metastatic neuroblastoma.  
Z Kinderchir 44: 21-24, 1989 Resúmen Español
20. Grosfeld JL, Clathworthy HW, Newton WA  
Combined therapy in children rhabdomyosarcoma an analysis of 42 cases.  
J Pediatr Surg 4: 637-645, 1969
21. Pratt CB, Smith JW, Woerner S  
J Pediatr Surg 74: 791-794, 1969  
Response of childhood rhabdomyosarcoma to combination chemotherapy.
22. Jablone D, Steinberg SM, Roth JF  
Metastasectomy for soft tissue sarcoma. Further evidence for efficacy and prognostic indicators.  
J Thorac Cardiovasc Surg 97: 695-705, 1989

23. Eilber FR , Giuliano AE, Huth JF  
A randomized prospective trial using postoperative  
adjuvant chemotherapy (adriamycin) in high grade -  
extremity soft tissue sarcoma.  
AM J Clin Oncol 11: 39-45,1988
24. Belasco JB, Chatten J, D Angio GJ  
Wilms Tumor  
Clin Pediatr Oncol (Sutow), Third Edit 588-621, 84

**AL DR. JESUS DE RUBENS VILLALVAZO:**

Con agradecimiento por sus enseñanzas  
y, por haberme brindado su apoyo y  
experiencia en la dirección de esta  
tesis.

**AL DR. HUGO RIVERA MARQUEZ:**

Por su valiosa ayuda  
e indiscutible apoyo  
en la elaboración  
de esta tesis.

**Gracias**

AL DR. CARLOS DAVID GONZALEZ LARA:

Quien es ejemplo  
de superación constante,  
mi más sincero agradecimiento.

AL DR. JOSE LUIS VILLEGAS BORREL:

Como reconocimiento  
a su entusiasmo en el  
trabajo y la docencia.

AL DR. ARTURO SILVA CUEVAS:

Con especial cariño por su amistad  
y enseñanzas desinteresadas.  
Admirable como mēdico y como hombre.  
Muchas gracias por todo.

A TI ALICIA:

Que con tu cariño y amor  
has venido a cambiar mi vida  
dāndome la mās grande  
de mis alegrías ...  
a Ilse Sofía.

**A MIS PADRES:**

Que con su ejemplo me han mostrado  
el camino a seguir.  
Por su eterna ayuda y comprensión,  
mi agradecimiento y mi amor.

**A MIS HERMANAS:**

Por compartir conmigo tantos momentos  
de alegría y de tristeza.

Suerte