

## QUIMIOTERAPIA DE LOS PADECIMIENTOS MALIGNOS DE LA INFANCIA\*

DR. ALEJANDRO AGUIRRE\*\*

**H**EMOS tenido la suerte de haber fundado en el año de 1951 el primer servicio de Quimioterapia Anticancerosa de México en el Hospital Infantil, formando parte del Servicio de Tumores que se constituyó como grupo de tumores en 1948, integrándose por un cirujano oncólogo, el doctor Horacio Zalce, que años atrás era el responsable de la Consulta Externa de Tumores, el doctor Luis Vargas y Vargas, Radioterapeuta del Hospital desde su fundación, el doctor Carlos Sariñana, Cirujano Pediatra, desde entonces responsable de la cirugía de la mayor parte de los enfermos de esta índole, un pediatra general, autor de esta comunicación, que iniciaba su experiencia en nuestro medio como quimioterapeuta y el doctor Maximiliano Salas, Jefe del Departamento de Patología, responsable de los estudios histopatológicos.

A través de los años nos hemos familiarizado con lo que constituye el problema pediátrico de las enfermedades malignas en nuestro medio apreciando su magnitud como tal, así como formando nuestra propia experiencia en el manejo de los distintos agentes anticancerosos que han aparecido en distintas épocas y que integran en la actualidad las armas básicas de la quimioterapia convencional anticancerosa, contribuyendo así al conocimiento de sus espectros antitumorales, dosis, toxicidad o reacciones indeseables, resistencia cruzada, etc., etc.

Lo que presentamos a continuación es esta experiencia: la de nuestro problema oncológico en México y el campo de acción de la quimioterapia dentro del mismo, basándonos en una serie de publicaciones hechas en los últimos años.<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup>

---

\* Leído en la sesión del 18 de octubre de 1961.

\*\* Jefe del Servicio de Tumores y de la Sala de Quimioterapia del Hospital Infantil de México; en la cual colaboran también los Dres. Mario Silva Sosa y Armando Hernández Nieto. Nuestra experiencia aquí resumida es el resultado del trabajo de todo el grupo.

## EL PROBLEMA MALIGNO Y EL CAMPO DE LA QUIMIOTERAPIA

Con los datos de una revisión<sup>1</sup> de 334 casos de padecimientos malignos que fueron admitidos en el hospital durante 5 años (1951-1955) se elaboró el cuadro N° 1, en el cual puede apreciarse que el padecimiento maligno más frecuente en nuestro medio es la leucemia aguda, en segundo término los linfomas como grupo y por su localización anatómica los tumores primarios abdominales.

El cuadro N° 1 expresa también en forma cuantitativa el campo de la quimioterapia actual y del futuro pues los agentes en uso presente son simplemente de acción temporal y no curativa aunque sean capaces de producir mejorías tan marcadas que hagan desaparecer totalmente todo síntoma o signo de enfermedad.

CUADRO 1

## EL PROBLEMA MALIGNO EN NUESTRO MEDIO

Leucemia aguda		98 (26.3%)
Linfomas		82 (24.5%)
	Hodgkin	43 - 52.4%
	Linfosarcoma	20 - 24.4%
	Reticulosarcoma	12 - 14.6%
	Linfomas no clasificados	7 - 8.6%
Tumores abdominales (excluyendo linfomas)		54 (16.1%)
Miscelaneous*		100 (33.1%)
	TOTAL	334

\* Excluyendo las del Sistema Nervioso Central y los de localización abdominal. Hospital Infantil; revisión 1951-1955.<sup>1, 2</sup>

En la leucemia aguda (cuadro N° 2) la indicación de la quimioterapia antimaligna es *específica* y casi exclusiva. La radiación tiene aplicaciones muy limitadas y sólo la usamos como coadyuvante en infiltraciones meningoencefálicas, medulares, óseas; exoftalmus, nefromegalias con hematuria incontrolable, cuando urge respuesta lo más rápidamente posible o cuando no se obtenga al tratamiento químico sea inicialmente o después de que se ha extinguido la sensibilidad del proceso leucémico a los agentes disponibles.

CUADRO 2

## INDICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA ANTIMALIGNA EN EL NIÑO

Leucemia aguda <sup>1</sup>	Específica
Linfomas <sup>2</sup>	Complementaria
Tumores abdominales <sup>3</sup>	Antimetastásica
	"Quimioprofiláctica"
Misceláneos <sup>3</sup>	Antimetastásica
	"Quimioprofiláctica"

<sup>1</sup> Radiación complementaria.

<sup>2</sup> Radiación específica.

<sup>3</sup> Cirugía y radiación curativas.

En los linfomas, aunque en sus estudios de diseminación final la quimioterapia casi tiene una indicación exclusiva, la radiación es realmente *electiva específica* en sus formas de escasas localizaciones, sin esplenomegalia o lesión hematológica. Este es el campo en que la primera trata de robarle su primacía a la segunda y la secuencia radioquimioterapia ya comienza a invertirse aún en sus formas localizadas. La razón es obvia, el linfoma maligno parece ser, como la leucemia aguda, un padecimiento sistémico, de origen multicéntrico, cuando menos en cierto número de casos. Es bien conocida la frecuencia con que los linfomas, principalmente el linfosarcoma, hacen en su evolución una fase leucémica, la cual responde con frecuencia a la quimioterapia (en nuestros primeros 50 casos de linfosarcoma<sup>4</sup> computados hasta 1958 fue de 24%). No obstante, la actuación de la quimioterapia en los linfomas la consideramos sólo como complementaria de la radiación porque sus remisiones son más prolongadas y su porcentaje probablemente más alto. Rosenberg S.<sup>8</sup>

En el grupo de los tumores malignos del abdomen su papel es distinto. Si excluimos los linfomas de principio en cavidad abdominal, nos encontramos en frente de una variedad de tumores (cuadro N° 3) en que la cirugía y la radio-

CUADRO 3

## TUMORES ABDOMINALES QUIRURGICOS

Wilms	25	49.0%		<input type="checkbox"/>
Neuroblastoma	9	17.6%		<input type="checkbox"/>
Carcinoma de hígado	5	9.8%		<input type="checkbox"/>
Teratocarcinoma del ovario	4	7.8%		<input type="checkbox"/>
Disgerminoma del ovario	4	7.8%		<input type="checkbox"/>
Liposarcomas	2	3.9%		
Teratoma maligno	1	1.9%		
Tumor maligno indiferenciado	1	1.9%		
TOTAL	51	100.0%		



Quimioterapia antimetastática.



"Quimioprofilaxis".

Hospital Infantil de México, Revisión 1951-1955.

terapia post-operatoria tienen un porcentaje importante de curaciones. La quimioterapia, contrariamente, no ha curado un solo caso hasta el momento actual. Su aplicación, como consecuencia lógica y obviamente ética, se limita a intentar

el control de aquellos casos con diseminación metastática, y por lo mismo no quirúrgicos, o bien en aquellos en que la cirugía no fue oportuna, y el enfermo presenta metástasis en su postoperatorio cercano o lejano. En ambos casos, cuando la diseminación metastática es profusa, la quimioterapia tiene indicación específica y frecuentemente exclusiva. Sin embargo, no es raro que se complemente con la radioterapia e inclusive con la cirugía con un carácter paliativo, que a veces, desgraciadamente pocas, también puede ser curativo.

Un campo nuevo de enorme trascendencia se explora en este grupo de tumores: la quimioprofilaxis. Numerosas publicaciones<sup>9, 10, 11</sup> han establecido en el enfermo canceroso adulto el papel de la presencia en sangre de células malignas en el enfermo canceroso y su aumento cuando se hace la escisión tumoral. Es indudable que las recidivas metastáticas del enfermo que se opera cuando la clínica y la radiología no permiten demostrar la presencia de metástasis a

CUADRO 4  
TUMORES MISCELANEOS\*

Retinoblastoma	43 - 43.4		
Carcinoma emb. de testículo	11 - 11.1		□
Rabdomiosarcoma	7 - 7.7		□
Tumor de Ewing	7 - 7.7		
Carcinoma	6 - 6.6		
Fibrosarcoma	5 - 5.5		
Sarcoma osteogénico	5 - 5.5		
Melanoma	4 - 4.4		
Teratoma maligno	2 - 2.2		
Hemangioendotelioma	2 - 2.2		
Epitelioma	1 - 1.1		
Neuroblastoma (tórax)	1 - 1.1		
Sinovioma maligno	1 - 1.1		
Mesotelioma maligno	1 - 1.1		
Osteocondromixosarcoma	1 - 1.1		
Sarcoma indiferenciado	2 - 1.1		
	99		

\* Excluyendo linfomas y tumores quirúrgicos de Abdomen.

||||| Quimioterapia antimetastática.

□ Quimioprofilaxis.

Hospital Infantil de México, Revisión 1951-1955.

distancia y se erradica así todo tejido tumoral, son debidas ya sea a que en realidad sí existían metástasis no radiodetectables o que en ausencia de éstas se hizo una siembra metastática por el manejo del tumor en el momento de su extirpación quirúrgica. Si se usa pre, trans y post-operatoriamente un agente químico que se sabe es efectivo en las metástasis de esa misma variedad de tumor maligno, es lógico suponer que quizás fuera capaz de destruir las células puestas en circulación en el acto quirúrgico y que no hayan tenido aún la oportunidad de establecerse en el organismo, crecer y multiplicarse localmente, dando así lugar a la formación de una metástasis. A esto denominamos "quimioprofilaxis" de la siembra metastática quirúrgica.

Finalmente (cuadro N° 4), llegamos al grupo de los tumores misceláneos y raros del niño. En este pueden hacerse consideraciones similares. Desgraciadamente, con excepción del retinoblastoma, tanto la cirugía como la radioterapia, aunque definitivamente indicadas, se anotan muy escasos éxitos curativos y los resultados de la quimioterapia como complementaria son también pobres.

En resumen, la quimioterapia se aplica en forma intensiva en los padecimientos no curables en la actualidad, leucemias y linfomas, que integran el 50% del problema maligno en el niño, es específica en las primeras, complementaria en los segundos y en el otro 50%, que lo forman los tumores curables por cirugía oportuna y radiación postoperatoria adecuada, está indicada como antimetastática y "quimioprofiláctica" aunque aún no se conocen los resultados de esta última. En el cuadro N° 5 señalamos los agentes que hemos usado más frecuentemente.

CUADRO 5  
AGENTES ANTICANCEROSOS

---

Metotrexate.  
 Purinethol: 6-Mercaptopurina.  
 Nitrógeno mostaza: Metil-Bis (B-Cloroetil) Amina. N2H.  
 T.E.M.: Trietilenomelamina.  
 Thio-Tepa: Trietilenothiofosforamida.  
 Leukeran: Acido N.N.-DI(B-Cloroetil) Aminofenilbutírico. CB1348  
 Actinomicina D.  
 Endoxan: Ciclofosfamida.  
 Velve - Sulfato de Vinblastina.  
 Esteroides.

---

RESULTADOS

*Leucemia aguda.* Hasta el momento presente la leucemia aguda no es curable con los agentes actuales, (metotrexate, 6-mercaptopurina y esteroides), pero con dichas drogas 50% de los enfermos viven más de 12 meses según Murphy<sup>12</sup> y antes de que éstas se usaran el 50% sólo vivía más de 3.9 meses,<sup>13</sup> en otras palabras el 50% de los casos vive 3 veces más de lo que vivían antes y aún aque-

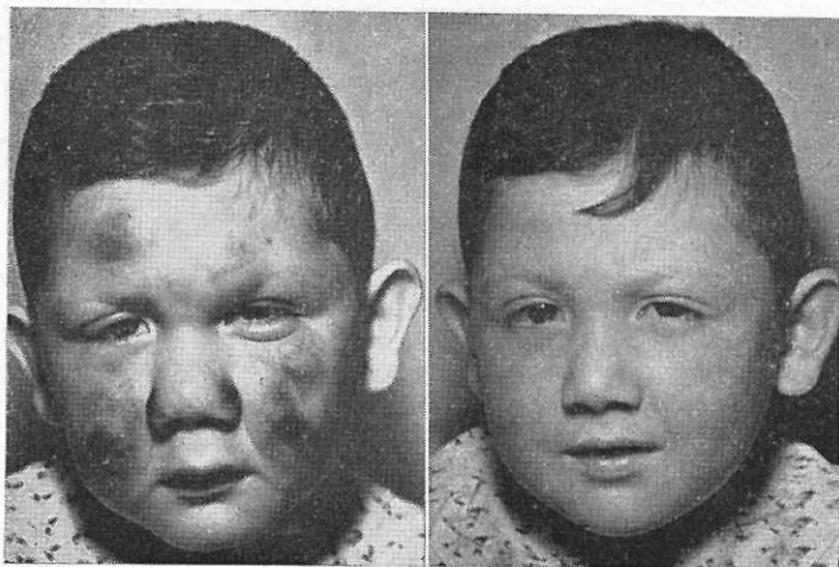


FIG. 1. Leucemia aguda con infiltraciones leucémicas difusas, antes y después de tratamiento convencional

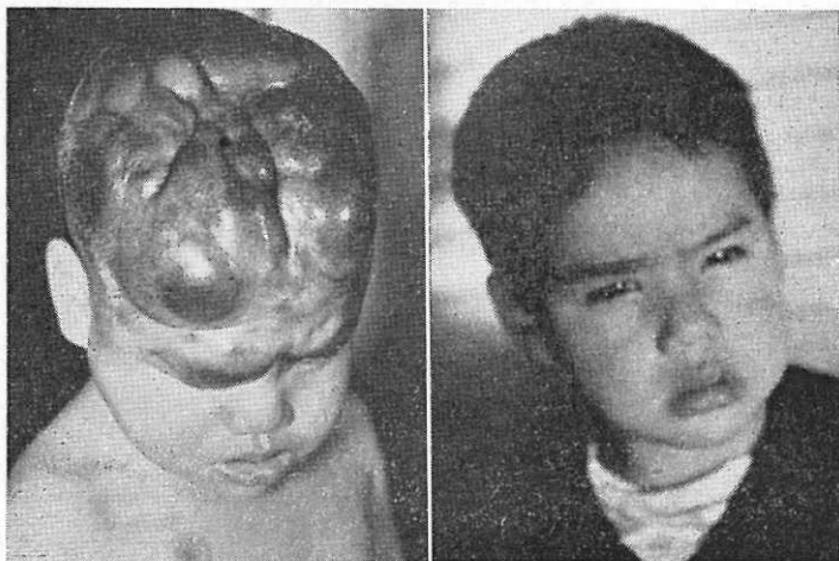


FIG. 2. Leucemia aguda con grandes infiltraciones en cráneo antes y después de tratamiento convencional.

llos enfermos en que las remisiones son cortas éstas pueden ser completas, clínicamente, y el sufrimiento del niño más corto y tolerable.

Hemos tenido oportunidad de tratar 310 casos de leucemia aguda desde la fundación del Servicio de Quimioterapia. Los primeros 100 casos fueron reportados en 1957; los 210 restantes forman parte de una revisión en elaboración.<sup>14</sup> La sobrevida total (pre y post-diagnóstico) fue de 5.3 y 5 meses respectivamente para el 50% de los enfermos. En un grupo de 19 enfermos de alto nivel económico y cultural fue de 12 meses. La índole de esta presentación no nos permite dar nuestra opinión de estas diferencias en nuestro medio.

*Linfomas.* No hemos realizado aún evaluación terapéutica de todos los agentes que hemos usado en nuestros linfomas pero podemos resumir nuestra experiencia inicial con el CB1348 y la Actinomicina D<sup>6,7</sup> dos de los últimos compuestos que hemos añadido a nuestra terapéutica. (Cuadro N° 6).

CUADRO 6  
RESULTADOS EN LINFOMAS CON CB1348

	Núm.	Remisiones		Fracasos
		Marcada*	Ligera**	
Hodgkin	11	8 (73%)	2 (18%)	1
Linfosarcoma	4	—	—	4
Reticulosarcoma	2	—	—	2
TOTAL	16			7

\* Desaparición o disminución franca de casi todos los signos presentes de la enfermedad.

\*\* Mejoría de algunos de los signos. (Ejem.: Fiebre). Hospital Infantil de México.

Las dosis diarias de CB1348 variaron de 0.1 a 0.3 mlgs. por Kg. de peso en períodos que fluctuaron de 10 a 135 días. Su tolerancia digestiva fue absoluta. La leucopenia a estas dosis fue mínima y no condicionada necesariamente a una respuesta marcada. Las remisiones que pudieron evaluarse duraron de 1 a 3½ meses en 9 casos y de 1 mes en otros 4 enfermos. Se estableció que la dosis inicial de tanteo debe ser de 0.3 mlgs. diarios por Kg. de peso hasta producir leucopenia moderada que indicaría su suspensión y así la empleamos en la actualidad.

Con la Actinomicina D<sup>7</sup> tratamos 26 enfermos de linfoma, 22 de Hodgkin y 4 de reticulosarcoma (Cuadro N° 7).

CUADRO 7  
ACTINOMICINA D EN LINFOMAS

	Casos	Mejorados	Fracasos
Hodgkin	22	19 (86%)	3
Reticulosarcoma	4	2	2

La mejoría se inició más frecuentemente con la desaparición de la fiebre, en 3 casos afebriles con disminución de los ganglios tumorales y en 2, del bazo. Se presentó entre el 4º y el 11º día de tratamiento. La dosis total por Kg. de peso

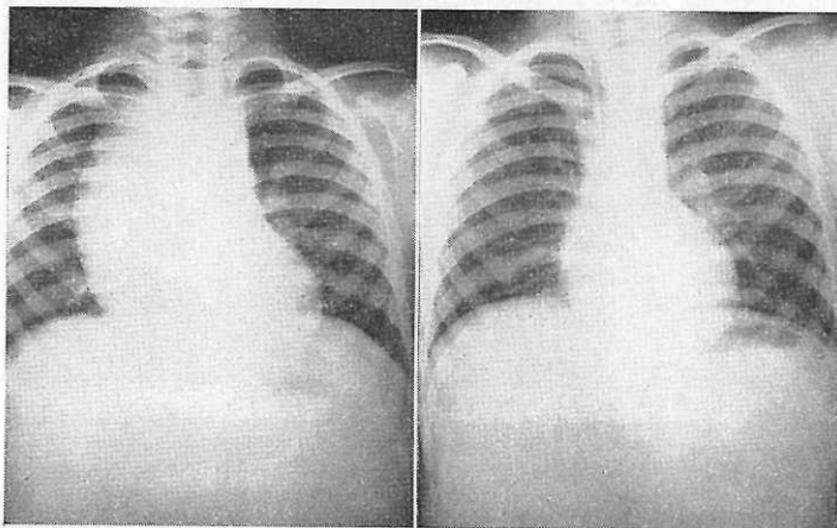


FIG. 3. Leucemia aguda con marcada adenopatía mediastinal antes y después de tratamiento convencional.

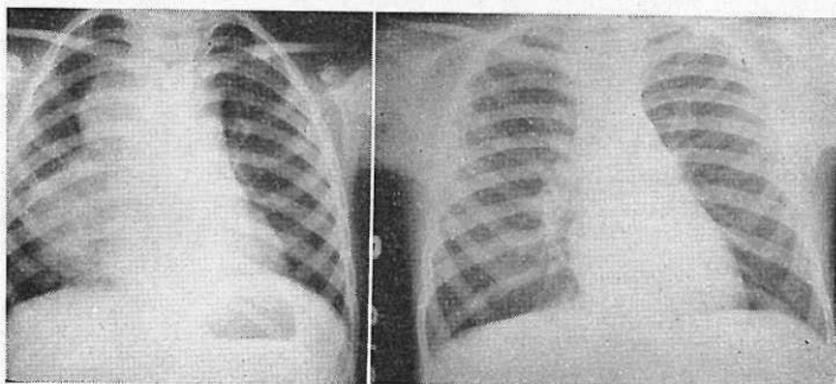


FIG. 4. Enfermedad de Hodgkin de localización mediastinal antes de tratamiento con Ciclofosfamida (Dic. 1959) y después de 21 meses de remisión (Sept. 1961). Sólo recibió un solo tratamiento.



FIG. 5. Enfermedad de Hodgkin localizada exclusivamente a cuello, lado izquierdo, antes y después de sulfato de vinculeucoblastoma. Biopsia del residual de la foto del lado derecho, mostró tejido tumoral.

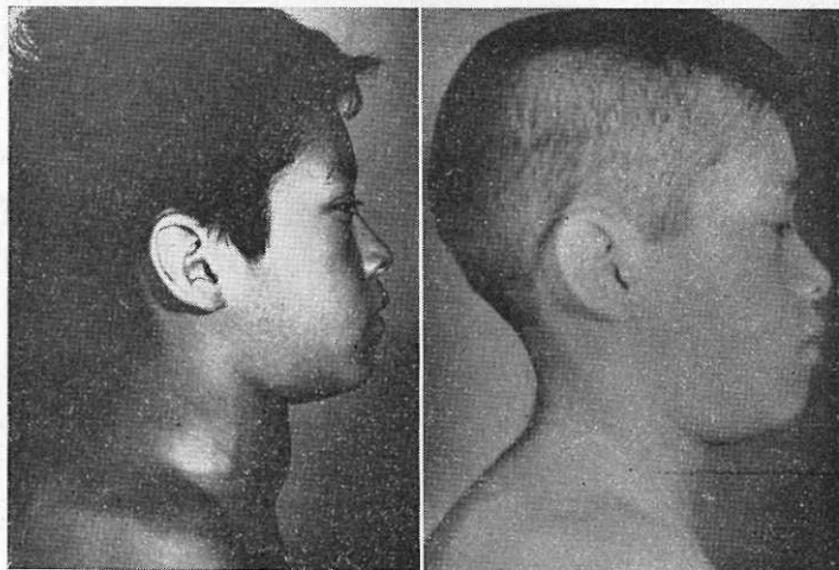


FIG. 6. Linfoma de cuello y mediastino antes y después de tratamiento con sulfato de vinculeucoblastina.

varió más frecuentemente entre 100 y 200 gammas administradas durante 10 a 20 días. En las mejorías ligeras la duración fue de 7 a 30 días, en las clasificadas como marcadas 7 fueron de 30 a 40 días y otras dos de 150 y 485 días. Fue-

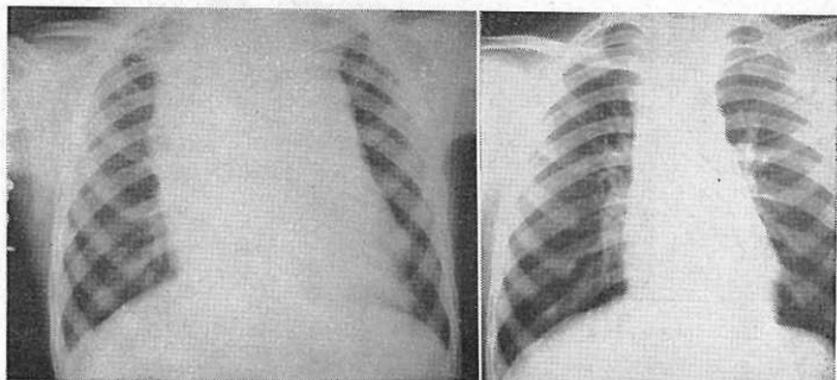


Fig. 7. Radiografías del mismo caso de la fig. 6, (Dic. 12, 60) antes y después del tratamiento (Enero 11, 61).

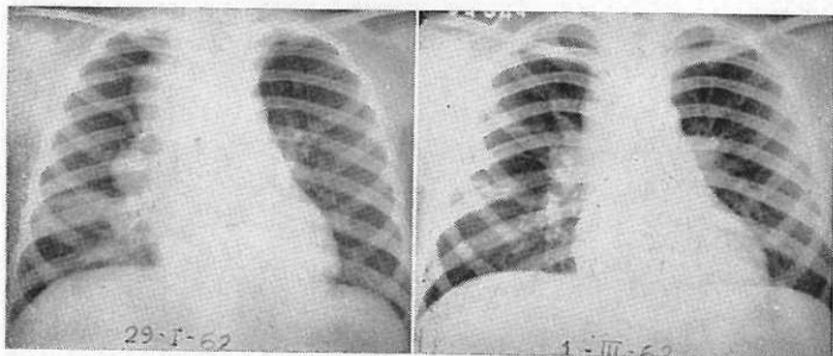


Fig. 8. Adenopatía mediastinal por enfermedad de Hodgkin antes de tratamiento (Enero 25, 62) con sulfato de vincleucoblastina y después de remisión (Marzo 1, 62).

ron frecuentes los fenómenos tóxicos, estomatitis, úlceras bucales, vómitos, diarreas, exfoliación de mucosa nasal y rectal.

Varios enfermos fueron tratados más de una vez y fue interesante observar que se obtuvieron varias mejorías equivalentes en calidad a la inicial, pero eventualmente se desarrolló resistencia a la droga.

Como resultado de este estudio fue posible precisar que la dosis efectiva total

es de 100 gammas por Kg. dividida en tantos días como sean necesarios para completarla calculando una dosis diaria máxima de 200 a 300 gammas, y con la cual los fenómenos tóxicos son raros.

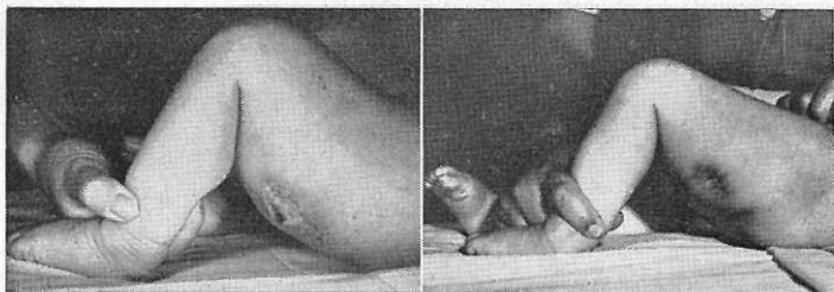


FIG. 9. Linfosarcoma de muslo en fase leucémica antes y después del tratamiento con ciclofosfamida.

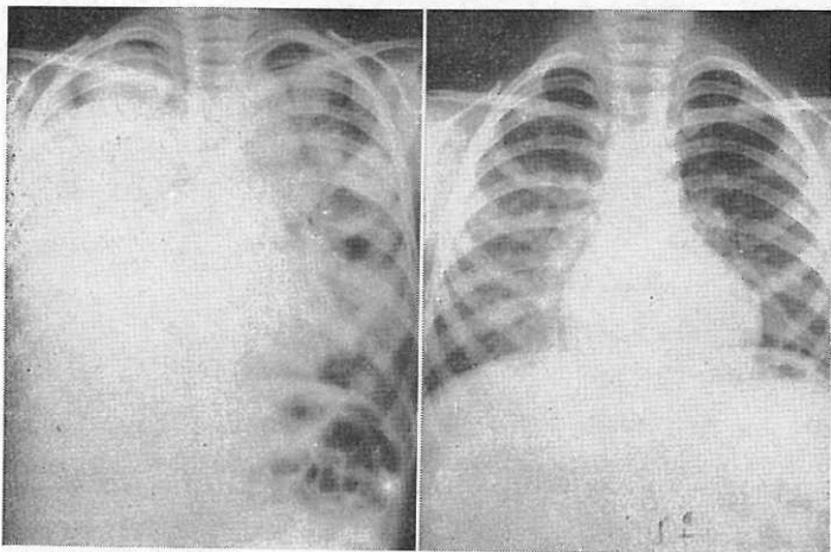


FIG. 10. Tumor de Wilms con metástasis masivas a campos pulmonares, (Diciembre 12, 57) antes y después de tratamiento con Actinomicina D. (Marzo 21, 58).

*Tumores abdominales quirúrgicos.* En las 5 primeras variedades de tumores que encabezan esta lista: Wilms, neuroblastoma, carcinoma primario de hígado y

los tumores de ovario, y que integran el 92% en nuestra serie de 5 años (cuadro N° 3), hemos usado con éxito la quimioterapia antimetastática en el tumor de Wilms en el cual, en forma casi sistemática, hemos visto desaparición de metástasis en campos pulmonares con Actinomicina D,<sup>7</sup> cierta respuesta en los carcinomas de hígado<sup>7</sup> y más raramente en neuroblastoma con ciclo-fosfamida que quizás resulte ser el agente efectivo.

Desde marzo de 1958 llevamos un programa de "Quimioprofilaxis con Actinomicina D en el tumor de Wilms"<sup>15</sup> por ser este agente tan efectivo en el control temporal de sus metástasis. Hemos manejado así 27 casos, de los cuales 11 han muerto o viven pero con metástasis, 16 viven sanos, sin evidencia actual (Sept. 1961) de recidiva por períodos de 4 meses a 3 años, 10 de ellos tienen más de un año y 4 han pasado su período de riesgo. Aunque estos números no permiten evaluación actual el campo es digno de explorarse más.

*Tumores misceláneos.* Excluyendo el retinoblastoma (que ha sido manejado por el Depto. de Oftalmología) el carcinoma embrionario de testículo, rhabdomyosarcoma, Ewing y sarcoma osteogénico son los tumores más importantes en los cuales hemos usado quimioterapia antimetastática con buenas respuestas excepto el Sa. osteogénico con el cual hemos fracasado sistemáticamente. Los dos primeros nos responden a la Actinomicina D y el Ewing a agentes alquígenos (ciclofosfamida). Sin embargo, en los pocos casos en que hemos hecho "quimioprofilaxis" de siembra quirúrgica con carcinoma embrionario de testículo y rhabdomyosarcoma hemos fracasado en todos ellos.

En conclusión, podemos decir que es evidente que la quimioterapia actual no es la ideal, la meta es la quimioterapia curativa, no de control temporal de actividad maligna, pero los beneficios que brinda en el presente son palpables y alentadores y eventualmente mejorarán. Baste simplemente contemplar cuál sería el futuro de aquellos enfermos que en la actualidad responden a ella si el problema de la resistencia a los agentes usados fuera resuelto: miles y miles de enfermos vivirían por vida bajo el control de ellos. Y, si alguna duda hubiera para tratar de prolongar la sobrevida de los enfermos cancerosos la enorme investigación organizada que se realiza en todas partes del mundo sería la respuesta más adecuada para destruir todo escepticismo que sólo llevaría la inercia en este inmenso campo de la investigación científica que queda aún por conquistar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Molina, A. R. y Aguirre, A.: *Tumores malignos primarios y secundarios de tórax en el niño*. 1957.
2. Benítez, S. y Aguirre, A.: *Tumores abdominales malignos primarios y secundarios del niño*. Tesis, 1957.
3. Picado, F. y Aguirre, A.: *Linfosarcoma en niños. Revisión de 50 casos*. Tesis, 1959.
5. Aguirre, A.; Silva, S. M. y Cols.: *Quimioterapia de la leucemia aguda del niño*. Bol. Med. Hospital Inf. XIV:1. 19. 1957.
6. Aguirre, A. y Silva, S. M.: *Resultados terapéuticos con el ácido N.N.-di(2-cloroetil) p-aminofenil-butírico (CB1348) en algunos tumores malignos de la infancia*. Bol. Méd. Hosp. Inf. Méx. XIII, 315, 1956.
7. Aguirre, A. y Silva, S. M.: *Un nuevo antibiótico, la actinomicina D en el tratamiento de algunos tumores malignos de la infancia*. Leído en la reunión de noviembre de 1957 de la Asociación de Investigación Pediátrica.
8. Rosenberg, S. A. y col.: *Lymphosarcoma*. A Review of 1269 cases. 40:31, 1961.
9. Barringer, P. L.; Dockerty, M. B. y Waugh, J. M.: *Carcinoma of the large intestine. A new approach to the study of venous spread*. Surg., Ginecol. & Obst., 98:62, 1954.
10. Moose, E. B.; Sandberg, A. y Schubarg, J. R.: *Clinical and experimental observation of the occurrence and fate of tumor cells in the blood stream*. Ann. of Surg., 146: 580, 1957.
11. Fisher, E. R. y Turnbull, R. B. Jr.: *The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma*. Surg., Gynec. & Obst., 100:102, 1955.
12. Murphy, M. L.: *Leukemia and Lymphoma in Children*. Pediatric Clinics of North America, 6:2, 611. May, 1959.
13. Tivey, H.: *The Natural History of Untreated Acute Leukemia*. Ann. of The New York Acad. of Sciences 60:183, 1954.
14. Aguirre, A., Silva Sosa, M. y Hernández, N. A.: *Tratamiento moderno de la leucemia aguda del niño*. En elaboración.
15. Aguirre A., y Silva, S. M.: *Quimioprofilaxis de la siembra metastásica quirúrgica en tumor de Wilms, con actinomicina D*. Leído en la reunión de junio de 1960 de la Asociación de Investigación Pediátrica, A. C.