

TRABAJO ORIGINAL

**Rol del tratamiento quirúrgico de metástasis:
Análisis de nuestra experiencia en el Hospital de Niños Dr. Roberto del Río.**

Drs. Carmen Gloria Rostián, Valentina Broussain, Tomás Grandjean,
Cecilia Briones y Constanza Ibáñez
Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Servicio de Cirugía Infantil, Hospital de Niños Dr. Roberto del Río.

Resumen

La mejoría en la sobrevida de pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas resulta no sólo de lograr el control local de la enfermedad primaria, sino también el de la enfermedad metastásica.

Objetivo: determinar el sitio más frecuente de metástasis según sea el tumor primario y conocer los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico en términos de sobrevida, luego del fracaso de la quimioterapia en el control de la enfermedad sistémica.

Material y método: se efectuó un estudio retrospectivo de 21 pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico de metástasis, entre enero de 1989 y junio de 2002, en el Hospital Roberto del Río.

Resultados: se analizaron las fichas clínicas de 21 pacientes: 8 mujeres y 13 hombres. La mediana de edad fue de 4 años, con un rango entre los 6 meses y los 14 años. Los diagnósticos del tumor de origen fueron: tumor de Wilms - 7 casos; tumor de células germinales - 6 casos; carcinoma de tiroides - 4 casos; rhabdomyosarcoma- 4 casos; y osteosarcoma -1 caso. La sobrevida en esta serie fue de 18 casos. Se logró el control de la enfermedad metastásica en 18 pacientes (85%) y fallecieron 3 pacientes por causa del tumor primario no controlado. No hubo muertes atribuibles a complicaciones de la cirugía realizada. El rango de tiempo de aparición de las metástasis fue variable, entre pacientes que se encontraban con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, hasta un paciente que presentó metástasis 7 años después de hecho el diagnóstico. La cirugía fue practicada en todos los pacientes, sin embargo, debemos destacar que los pacientes con enfermedad metastásica debida a

cáncer de tiroides son tratados en forma combinada con radioyodo.

Conclusiones: el tratamiento quirúrgico es fundamental para el control sistémico de la enfermedad metastásica cuando la quimioterapia fracasa. ($p = 0.000001$)

Palabras clave: Metástasis, tumores sólidos, quimioterapia.

Introducción

La posibilidad de sobrevida y curación en el cáncer ha mejorado significativamente en los últimos 20 a 30 años, esto debido fundamentalmente a los avances en los conocimientos logrados y también gracias al trabajo multidisciplinario de los grupos cooperativos.

El cirujano que trata niños con patología oncológica debe entonces conocer los avances diagnósticos y terapéuticos con que contamos hoy en día, para evitar errores en la conducta quirúrgica con cada paciente.

Es esencial para realizar un tratamiento quirúrgico adecuado tener presente el comportamiento biomolecular del cáncer y los mecanismos biológicos que conducen a la formación de metástasis.

Para la gran mayoría de los tumores, la resección amplia de éste, combinada con quimioterapia y/o radioterapia, es la forma más efectiva de tratamiento. Ninguna de las alternativas terapéuticas es más importante que otra y todas necesitan ser exitosas (1).

La enfermedad metastásica puede ocurrir en forma sincrónica con el tumor primario, es decir, estar presente en el momento del diagnóstico, o bien desarrollarse en forma posterior (metacrónica). (Tabla 1). En el caso del tumor de Wilms con

metástasis pulmonares, se realiza la escisión del tumor primario y la extirpación de las metástasis se difiere en función de la reacción al tratamiento con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) postoperatorias. En cambio, las metástasis hepáticas del nefroblastoma o tumor de Wilms son resecaadas al momento de la escisión del tumor primario (2).

Objetivo

El objetivo de este estudio es conocer el sitio más frecuente de metástasis, según sea el tumor primario; y conocer los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico luego del fracaso de la quimioterapia en la enfermedad sistémica en términos de sobrevida.

Material y métodos

Se efectuó un estudio retrospectivo de 21 pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico de metástasis en el Hospital Roberto del Río entre Enero de 1989 y Junio de 2002. Se excluyeron de esta serie los pacientes con tumores del sistema nervioso central.

Resultados

Se analizaron las fichas clínicas de 21 pacientes pediátricos oncológicos, de los cuales 13 eran de sexo masculino y 8 femenino. La mediana de edad fue de 4 años, con un rango que variaba desde los 6 meses hasta los 14 años.

Los tumores primarios diagnosticados fueron: tumor de Wilms (6 casos), tumor de células germinales (6 casos), carcinoma de tiroides (4 casos), rabdiosarcoma (4 casos) y osteosarcoma (1 caso).

Todos los pacientes con tumor de Wilms presentaban metástasis pulmonares. De los 6 pacientes con tumor de células germinales, 6 manifestaron compromiso de linfonodos retroperitoneales, y uno de ellos metástasis pulmonar. Todos los pacientes con cáncer de tiroides mostraron diseminación a linfonodos locales. De los 4 pacientes con diagnóstico de rabdiosarcoma, sólo uno de ellos tuvo metástasis ganglionares retroperitoneales, pero todos tenían adenopatías locales comprometidas. El único caso de osteosarcoma presentó metástasis pulmonar.

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica en tumores sólidos pediátricos.

	Metástasis pulmonares	Metástasis hepáticas	Otras localizaciones
Nefroblastoma	Lesiones que no responden a RT o QT o tras respuesta inicial. Lesiones que aparecen durante QT postoperatoria con control de la enfermedad primaria.	Resección en el tiempo de la escisión primaria Lesiones tardías en niños con QT intensiva previa.	
Neuroblastoma	Lesiones pulmonares persistentes con control de la enfermedad primaria.	Recidiva tardía con control de la enfermedad primaria con QT.	Metástasis de partes blandas y ganglionares con control de la enfermedad primaria.
Hepatoblastoma	Opcionalmente resección de las lesiones tras QT para reducir su tamaño.	Lesiones nodulares recurrentes en el lóbulo remanente.	
Osteosarcoma	Siempre, salvo en caso de recidiva no controlada, metástasis extrapulmonares, tumores metacrónicos o metástasis pulmonares múltiples recidivantes.		
Sarcoma de partes blandas	Lesiones pulmonares persistente con control de la enfermedad primaria.	Como en neuroblastoma.	

En relación al tiempo de aparición de las metástasis para cada tipo de tumor se observó que: la mitad de los pacientes con tumor de Wilms (3 de los 6 casos) tenían metástasis metacrónicas, y la otra mitad sincrónicas; para los casos de tumores de células germinales, la mayoría presentó metástasis metacrónicas (5 de 6 casos); para los casos de cáncer tiroideo y de rhabdomiosarcoma, las metástasis fueron siempre sincrónicas; la metástasis pulmonar del caso de osteosarcoma fue metacrónica.

Se analizaron los datos para determinar si el procedimiento quirúrgico tuvo un fin terapéutico o diagnóstico en el tumor primario, observándose los siguientes resultados: tanto para el tumor de Wilms, como para el tumor de células germinales, la cirugía tuvo un claro rol terapéutico, y en ningún caso diagnóstico. Para el cáncer de tiroides y el rhabdomiosarcoma, los procedimientos quirúrgicos efectuados participaron principalmente en el diagnóstico de la enfermedad primaria, pero también se consideró su rol terapéutico. En el caso de osteosarcoma, a la cirugía se le asignó función terapéutica (Tabla 2).

Tabla 2. Rol terapéutico y/o diagnóstico de los procedimientos quirúrgicos.

Tumor primario	Rol terapéutico	Rol diagnóstico
Tumor de Wilms	6	0
Tumor de células germinales	6	0
Cáncer de tiroides	1	3
Rabdomiosarcoma	1	3
Osteosarcoma	1	0

Los resultados obtenidos con respecto a la sobrevida de los pacientes, luego de practicar resección quirúrgica de las metástasis y según los tipos de tumores, fueron los siguientes: los casos de tumores de Wilms sobrevivieron todos, sin excepción; de los 6 casos de tumor de células germinales sobrevivieron 5; continuaron con vida todos los pacientes con cáncer de tiroides intervenidos quirúrgicamente; 3 de los 4 casos de rhabdomiosarcoma sobrevivieron. En el caso de osteosarcoma en el cual se realizó escisión quirúrgica de una metástasis pulmonar, falleció a pesar de los tratamientos efectuados. Se logró el control de la enfermedad metastásica en el 85% (18 de 21 pacientes), y, de los pacientes que fallecieron, la causa fue el mal control del tumor

primario. No hubo muertes atribuibles a complicaciones de la cirugía efectuada (Tabla 3).

Tabla 3. Sobrevida post tratamiento quirúrgico de las metástasis, según tipo de tumor.

Tumor primario	Vivos	Fallecidos
Tumor de Wilms	6/6	0
Tumor de Células germinales	5/6	1/1
Cáncer de tiroides	4/4	0
Rabdomiosarcoma	3/4	1/4
Osteosarcoma	0	1/1

Conclusiones

En nuestro trabajo de 21 pacientes en los que fue necesaria la cirugía para el control de las metástasis, se logró sobrevida en 18 ellos (85%). Si tomamos en cuenta que la enfermedad metastásica no logró ser controlada por la quimioterapia y, que de no tratarse el paciente morirá, podemos concluir que el tratamiento quirúrgico es fundamental en el tratamiento de la enfermedad sistémica cuando la quimioterapia fracasa ($p = 0.000001$).

Discusión

En la literatura, las metástasis pulmonares a las que se le practica cirugía son en su mayoría las producidas por osteosarcomas. En nuestro trabajo, por las condiciones de derivación y centros de referencia que hay en Chile, podemos ver que es el tumor de Wilms el mayor causante de metástasis pulmonares que necesitan tratamiento quirúrgico. Esto se debe a que el Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas (PINDA) - grupo cooperativo nacional de oncología pediátrica - tiene como centro de referencia de osteosarcoma al Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Nuestro hospital, por lo tanto, recibe otro tipo de tumores sólidos para tratamiento (3).

Sin embargo, destacamos que, a diferencia de otros centros nacionales e internacionales, tenemos mayor frecuencia de cirugía en metástasis retroperitoneales, las que mayoritariamente son producidas por tumores de células germinales.

La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares se inició en los años 70, y al verse su efectividad en el tratamiento de las metástasis por osteosarcoma se comenzó a utilizar en el tratamiento de enfermedad metastásica de otro tipo de tumores; y en los años 80 se aceptó como

tratamiento eficaz para enfermedad avanzada, alcanzando una tasa de supervivencia de 26 al 31% para varios tumores, y con mínimas tasas de mortalidad operatoria.

Técnicamente, debe conservarse todo el parénquima pulmonar posible, limitando la reacción a la enucleación o resección local. Sólo en caso de recidivas hemo laterales puede indicarse lobectomía o neumonectomía. Son contraindicaciones a ésta: metástasis ganglionares hiliares, metástasis pulmonares múltiples que aparezcan en casi en todos los cortes de la TAC, recidiva local no controlada, metástasis extrapulmonares, tumores metacrónicos y recidiva pulmonar pocas semanas después de la última toracotomía.

Factores pronósticos: los largos intervalos libres de enfermedad se correlacionan con mejor pronóstico, particularmente en el sarcoma. La extensión del tumor a mediastino o pared torácica tiene muy mal pronóstico y contraindica la resección. Las metástasis del carcinoma tienen mejor pronóstico que las del sarcoma. Los mejores resultados se obtienen del Tumor de Wilms y en el osteosarcoma metastásico.

En el tratamiento de las metástasis hepáticas la cirugía está indicada siempre y cuando se haya realizado previamente quimioterapia a la lesión primaria, y que además exista una reducción del tamaño del tumor metastásico. Es de buen pronóstico que se presenten tardíamente en pacientes que no hayan recibido o no estén recibiendo en ese momento quimioterapia intensiva.

También se indica cirugía para metástasis aisladas en: sistema nervioso central, rhabdomyosarcoma y neuroblastomas, siempre que se cumplan los mismos criterios detallados para metástasis hepáticas. Los factores pronósticos son también los mismos (3).

Las neoplasias malignas o cánceres se caracterizan por tener crecimiento rápido, invaden y destruyen tejidos, se diseminan a distancia y son mortales si no son tratadas. Se distinguen de las neoplasias benignas en su modo de crecimiento, comportamiento con tejidos vecinos, por su morfología tisular y citología.

Las neoplasias benignas crecen generalmente en forma expansiva, manteniendo una cápsula que las separa de los órganos adyacentes, por lo que desplazan los tejidos vecinos, sin provocar alteraciones, a menos que se localicen en zonas no expansibles, produciendo

compresión, obstrucción de conductos o isquemia, manifestándose con dolor y parestesias.

Algunas neoplasias malignas permanecen asintomáticas por largo tiempo, hasta que se produzca una mayor velocidad de crecimiento y las consiguientes manifestaciones clínicas.

En niños existe la tendencia a que el cáncer tenga crecimiento rápido y agresivo. Los tumores en niños tienen atributos únicos ya que la mayoría se origina de células indiferenciadas o blásticas (como las leucemias agudas), o de células embrionarias (como neuroblastoma, rhabdomyosarcoma y meduloblastoma, entre otros) y casi no existen los tumores epiteliales. Esto es lo que provoca que los tumores infantiles sean de crecimiento rápido, altamente invasivos y metastizantes tempranamente. Además, por los mismos motivos, existen pocos agentes externos que puedan ser causantes de una neoplasia y las alteraciones genéticas son muchas veces hereditarias. Estas propiedades biológicas hacen que estos tumores sean extraordinariamente sensibles a las drogas quimioterápicas y, que por lo tanto, respondan mejor que los tumores de adultos del mismo tipo (por ejemplo, algunas leucemias). Actualmente se entiende que el cáncer obedece a una alteración genética de la célula somática. Cada célula porta en su material genético los mecanismos normales de control del ciclo celular, asegurando que cada célula tenga un ciclo definido y finito, es decir, que se divida un número determinado de veces y luego envejece y muere. Este último fenómeno se conoce como apoptosis o muerte celular programada.

Una célula normal tiene en su ADN proto-oncogenes y genes supresores de tumor que hacen que la célula se divida y relacione con el medio ambiente y las otras células. Entre otras propiedades, una célula normal inhibe su crecimiento por contacto con otras células y posee mecanismos de anclaje a la matriz celular que le impiden moverse, excepto que le envíen una señal o factor que la hagan desplazarse, como sucede, por ejemplo con las células de circulación sanguínea. Pero, alteraciones genéticas, tales como translocaciones, mutaciones, trisomías u otras, hacen que un proto-oncogen pueda llegar a transformarse en oncogen. Así, la célula alterada comienza a proliferar sin control y generar un tumor maligno cuyas células, al no poseer el mecanismo normal de control de crecimiento mediante inhibición por contacto, invadirá los espacios vecinos. La invasión de la neoplasia maligna tiene

como fase crítica la penetración de la membrana basal. Esto sucede en tres etapas identificadas hasta ahora: primero, se unen las células tumorales a la matriz extracelular; segundo, se produce degradación de la matriz extracelular; por último, las células neoplásicas se desplazan hacia el intersticio. Esto sucede gracias a que estas células poseen un factor autocrino de motilidad que las induce al movimiento ameboideo (similar al de los leucocitos).

La ruptura de la membrana basal y la capacidad de movimiento de las células es una de las formas de invasión que poseen las células malignas. La invasión local a tejidos sanos será el mecanismo principal de la producción de síntomas y signos clínicos. En los niños este proceso es tan rápido que la enfermedad se encuentra tempranamente diseminada, a veces sin alcanzar a provocar sintomatología sistémica, como decaimiento o baja de peso. Es importante considerar este proceso como una expansión clonal, en que todas las células malignas vienen de una misma original y que sólo el control de ese clon logrará la cura del paciente.

Existen también formas especiales de invasión como la permeación linfática y venosa. La permeación linfática es aquella en que el tumor invade hasta introducirse en un vaso linfático. Dentro del lumen las células se reproducen formando un cordón continuo hasta llegar a un ganglio linfático. Desde allí prosigue por los vasos linfáticos y se extiende a ganglios y órganos cuyos vasos linfáticos aparezcan histológicamente ensanchados con un retículo lechoso muy prominente debido al engrosamiento de los vasos invadidos.

La permeación venosa se explica por un mecanismo similar al anterior, donde las células tumorales se extienden dentro del lumen venoso. (1)

Referencias.

1. Rosti6n C. G. Principios en Cirugía Oncol6gica. Pediatría. 2001 44; 32-38.
2. Andrassy. Pediatric Surgical Oncology. U.S.A. W.B. Saunders Company. 1997.
3. Hays D. Pediatric Surgical Oncology. Orlando, Florida. Gruna & Stratton, Inc. 1986.