

Diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma*

Luis Cárdenas Ramírez **

Se presenta una revisión sobre la frecuencia, diagnóstico y tratamiento moderno del retinoblastoma. Se hace énfasis en la importancia de la detección y curación precoz de los niños afectados como único medio para salvar la vida y la visión de estos pacientes.

El retinoblastoma es la enfermedad ocular que más muertes causa entre la población infantil. Como en toda enfermedad neoplásica, el porcentaje de sobrevivencia en los casos no tratados adecuadamente es mínimo; de ahí la importancia de conocer las armas terapéuticas con las que se cuenta en la actualidad, las cuales han permitido, no sólo ofrecer una esperanza de vida mayor a los pacientes, sino también conservar la visión en un buen porcentaje de los casos. Por otra parte, el tratamiento del retinoblastoma tiene gran interés, ya que representa el enfoque básico con el que se aborda la terapéutica de muchas otras enfermedades neoplásicas en el hombre. Además pone en evidencia los indiscutibles logros de la medicina en la curación de algunos tipos de neoplasias, así como las grandes limitaciones a las que aun se ve sujeta.

* Este trabajo es parte de la tesis receptacional "Estudio clínico patológico del retinoblastoma". Facultad de Medicina, 1966, la cual obtuvo mención honorífica.

** Becado por el Departamento de Formación de Profesores e Investigadores de la U.N.A.M., en el Laboratorio de Patología Ocular, Unidad de Oftalmología, Hospital General S.S.A.

En la elaboración de este trabajo se ha obtenido ayuda de los Laboratorios Sophia.

Se puede definir al retinoblastoma como un tumor ocular maligno, congénito, propio de la infancia, uni o bilateral, que afecta a ambos sexos por igual y que se origina en las capas nucleares de la retina. Se reconoce una forma tumoral esporádica y otra hereditaria, de tipo dominante, con penetración incompleta. Es capaz de producir la muerte por invasión directa al sistema nervioso central, por conducto del nervio óptico y por metástasis distantes.¹

Aunque el retinoblastoma es el tumor ocular más común en los niños, suele ocurrir en una proporción baja en la población general, y así vemos que las estadísticas nos muestran que las cifras fluctúan entre un caso por cada 32,000 nacimientos (Weller, cit. por Hiatt²) y un caso por cada 14,700 nacimientos (Hemmes, cit. por Francois³). En México, Palomino⁴, señala que se presenta un caso por cada 2,372 pacientes oculares. El retinoblastoma ocupa el 13% de los tumores primarios del niño, y forma parte de los tumores nerviosos, los cuales ocupan el segundo lugar entre la población infantil, después de la leucemia. Como entidad patológica aislada, este padecimiento es la neoplasia maligna con mayor morbilidad. La im-

portancia del tumor se pone de manifiesto si se considera que representa un porcentaje importante del total de enucleaciones efectuadas por diversas causas, como lo muestran Kogan y Boniuk⁵ quienes señalan que en una serie de 669 ojos enucleados por diversas causas en niños menores de 8 años, 21% correspondieron a retinoblastoma. El 47% de las enucleaciones efectuadas en niños menores de 4 años se deben a retinoblastoma.

Las cifras y datos anteriores ponen en evidencia el indudable interés que tiene para el médico general, el oculista y el pediatra el conocimiento de los aspectos más salientes del padecimiento para poder manejar adecuadamente los casos que puedan llegar a sus manos, ya que el retinoblastoma, a pesar de ser un padecimiento tan mortal e incapacitante para la población infantil, apenas si es estudiado por el médico general durante su preparación profesional.

Una clasificación clínica muy usada (Knapp, cit. por Palomino⁴) le señala cuatro fases al padecimiento: durante la primera etapa, el tumor se ve oftalmoscópicamente como una o varias masas retrocristalinianas, blancuecinas, irregulares, surcadas de vasos, con algunos grumos flotando en

Diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma

el vítreo. En la segunda etapa, el tumor llena la cámara vítrea y el segmento anterior y rechaza hacia adelante sus estructuras, reduce el volumen de la cámara anterior, ocluye el ángulo de filtración lo cual origina glaucoma secundario, infiltra el iris y aparece por la pupila. En la tercera fase, el tumor sale del globo ocular, ya sea a través del nervio óptico, o por la coroides, esclerótica y órbita. En la cuarta etapa ya existen metástasis distantes.

En el Hospital Infantil de la Ciudad de México, Palomino⁴ encontró que únicamente el 23% de los pacientes se hallaban en la primera etapa y el 12% en la segunda, en tanto que el 32% se encontraba en la tercera y el 23% en la cuarta. La importancia de estas cifras se pone de manifiesto si se considera que el pronóstico para la vida durante las dos primeras fases es cercano al 100%, mientras que en la tercera etapa es de 37.9% y de sólo 5.55% en la cuarta. Gran parte de la culpa de este lamentable retraso en el diagnóstico de la enfermedad, la tiene el médico que desconoce el problema, no reconoce el padecimiento y no envía al niño con el especialista.

El objeto de este trabajo es infor-

mar al médico y al estudiante de medicina sobre los datos esenciales en el diagnóstico y las bases generales para la terapéutica de este nefasto padecimiento.

El diagnóstico del retinoblastoma se basa en un buen estudio clínico en el que debe incluir una cuidadosa historia familiar para la búsqueda de los antecedentes hereditarios, los cuales, además de ayudar al diagnóstico, permitirán establecer un pronóstico.

En una serie de 235 casos estudiados por Howard y col.⁶ se vio que los signos iniciales más frecuentes son los siguientes:

- 1) Reflejo pupilar blanco (leucocoria u ojo de gato) 61%
- 2) Estrabismo 22%
- 3) Disminución de la agudeza visual 5%
- 4) Diagnóstico en un examen ocular de rutina practicado a un niño que tenía familiares enfermos 2%
- 5) Diagnóstico en examen general de rutina sin antecedentes familiares 2%

Se puede agregar a los signos y síntomas anteriores el dolor, que se presentó en el 20% de los pacientes de una serie de De Buen (cit. por el autor¹).

En la exploración física se debe hacer especial énfasis en un cuidadoso examen oftalmoscópico y neurológico, teniendo en cuenta que el retinoblastoma y las lesiones capaces de confundirse con él pueden presentar cualquiera de los siguientes aspectos oftalmoscópicos:⁵

1) Una masa retiniana o corioretiniana, relativamente bien localizada que se detecta oftalmoscópicamente en un niño con agudeza visual disminuida o estrabismo.

2) Como una lesión retiniana más

amplia, con o sin desprendimiento parcial de la retina, vista oftalmoscópicamente en un ojo estrábico o con agudeza visual disminuida.

3) Una masa prominente retrocrinaliana o en la porción anterior del vítreo que produzca leucocoria y visión deficiente.

4) Opacificación de los medios transparentes que evita la adecuada visualización del segmento posterior.

A pesar de que las manifestaciones clínicas, síntomas y signos de la enfermedad son típicos y de fácil identificación, quizá por lo poco frecuente del padecimiento, a menudo se falla en el diagnóstico, como lo demuestran Howard y col.⁶ quienes encontraron que de 500 casos diagnosticados como retinoblastoma, únicamente se confirmó el diagnóstico en 235, es decir, hubo más del 50% de falsas positivas.

Sin embargo, el médico general, el pediatra y el oftalmólogo, deben tener presente que cualquier masa retiniana blanquecina en un niño menor de 8 años, deberá hacernos pensar en retinoblastoma, especialmente si concurren signos sospechosos y más aún si existen antecedentes familiares.

Gracias al desarrollo de los méto-

dos terapéuticos actuales, las perspectivas de vida y aún de visión útil de los enfermos de retinoblastoma, han mejorado considerablemente. En 1869 Hirshberg (cit. por Dunphy⁷) reportaba una sobrevivencia del 5%, mientras que en 1916, cuando ya se practicaba la enucleación rutinariamente, este porcentaje había subido a 57% (Leber, cit. por Dunphy⁷).

En la actualidad⁸ en algunos centros, se logra salvar la vida a aproximadamente el 85% de todos los pacientes (incluyendo los casos muy avanzados) y se logra conservar la visión en un 20 a un 90% de los pacientes, según la etapa en que sean tratados (Reese y col.⁸). En nuestro medio estos porcentajes son más bajos debido a que los pacientes, por lo general, son atendidos en las etapas más avanzadas del padecimiento, cuando el pronóstico es muy malo a pesar de emplear todas las armas terapéuticas con que se cuenta en la actualidad.

El tratamiento moderno ha hecho posible que el pronóstico de vida y visión de los niños afectados, mejore considerablemente. Sin embargo aun no se cuenta con el método ideal de tratamiento y todavía es menester enucleación un gran número de ojos en un intento, muchas veces infructuoso, por salvar la vida del paciente.

El tratamiento del tumor, de acuerdo con su localización, tamaño e interferencia con la visión, se puede valer de dos o más de los siguientes métodos:

1. Cirugía.

- a) Enucleación con resección de, por lo menos, 12 mm. de nervio óptico.
- b) Exenteración orbitaria.
- c) Resección intracanalicular del nervio óptico.

2. Radiación.

- a) Rayos X.
- b) Aplicadores radiactivos.

3. Quimioterapia con agentes alquilantes.
4. Fotocoagulación.
5. Diatermocoagulación.
6. Crioterapia.
7. Oxigenoterapia.
8. Aceleradores electrónicos.

CIRUGIA

Los procedimientos quirúrgicos empleados en el tratamiento del retinoblastoma son básicamente dos: la enucleación con resección de un amplio segmento de nervio óptico, y la exenteración con vaciamiento de las estructuras orbitarias. También se emplea la resección intracanalicular del nervio óptico, cuando éste se encuentra invadido.

Como se supondrá, estos métodos terapéuticos son muy drásticos y mutilantes y se reservan para los casos en los que no es posible salvar el ojo, con cierta visión útil, o cuando la extensión del proceso pueda poner en peligro la vida del enfermo.

En general, se acepta que la enucleación se debe practicar en los siguientes casos:

- 1) Tumores unilaterales muy avanzados en los que no sea posible conservar visión útil con otros métodos terapéuticos.
- 2) Tumores unilaterales de cualquier extensión, con invasión coroidea.
- 3) Tumores implantados en un ojo que haya perdido la visión.
- 4) El ojo más afectado en los casos bilaterales.

Desgraciadamente, por regla general, cualquier retinoblastoma unilateral, se diagnostica demasiado tarde para poder ser tratado con cualquier procedimiento no quirúrgico, y en los casos bilaterales, el ojo que primero desarrolló la enfermedad, también es

Diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma

común que se encuentre en una fase que sólo permite el tratamiento mutilante. La enucleación simple se aplica en tumores en fase I o II de Knapp⁴.

La exenteración orbitaria se aplica en los casos en los que el tumor ha rebasado los límites del globo ocular e invadido las estructuras orbitarias, con la esperanza de detener la extensión y evitar las metástasis. Este método está indicado en las fases III y IV de Knapp.

En cualquier caso que se extraiga el globo ocular, es muy importante que se tome el fragmento más largo posible de nervio óptico, pues como se ha mencionado antes, el tumor se extiende muy frecuentemente por esa vía hacia el sistema nervioso central, y en muchas ocasiones tomar un fragmento grande del nervio, evita recurrencias. Actualmente se cuenta con tijeras especiales que cortan por lo menos 6 ó 7 mm. del nervio óptico (Champan y col.⁹).

En México, Palomino⁴ ha aconsejado el siguiente criterio terapéutico en tumores unilaterales:

Grupo I, enucleación con resección de 12 mm. de nervio óptico.

Grupo II, enucleación con resección de nervio óptico e irradiación.

Diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma

Grupo III, exenteración seguida de irradiación.

Grupo IV, exenteración, radiación y quimioterapia. Los tumores bilaterales se tratan de acuerdo con el tipo presente en el ojo más enfermo tratando de conservar el segundo.

RADIACION

Actualmente se considera que el método más efectivo para destruir el tumor, conservando la visión, es la radiación que se vale de los rayos X y gamma producidos por substancias radiactivas.

Se han empleado varias fuentes de radiación en los últimos años, algunas de las cuales, como las agujas radiactivas y los anillos de oro radón, han sido descartadas por ineficaces. En la actualidad, se emplean fundamentalmente dos métodos: los rayos X, empleados en el continente americano y algunos países europeos, y las semillas radiactivas empleadas en Inglaterra y algunos países de la Comunidad Británica.

Ambos métodos, correctamente usados, han dado buenos resultados. En México se sigue la escuela norteamericana que utiliza los rayos X.

a) Rayos X. Este método fue introducido en 1936 por Martin y Reese¹⁰ en combinación con la cirugía. Tiene por objeto dirigir una dosis letal de radiación al tumor sin afectar el segmento anterior. Esto se ha logrado por la técnica de conos propuesta por los autores americanos citados, que en México ha sido modificada por el Dr. Vargas y Vargas⁴.

Para aplicar los rayos X, se debe inmovilizar al paciente, envolviéndolo como momia y sujetándolo con cintas en pecho y piernas, sosteniéndole firmemente la cabeza y aplicándole los conos. En algunas instituciones, se prefiere que el niño esté bajo anestesia ligera o, cuando menos, bien sedado para evitar que se mueva durante el tratamiento, ya que el más ligero movimiento, puede ocasionar que se irradien estructuras muy vulnerables a los rayos X como el cristalino y la córnea.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe trazar un cuidadoso plan en el que se debe calcular la dosis de radiación, la profundidad, la extensión y la topografía de las lesiones. En nuestro medio se acostumbra usar cuatro focos de radiación: temporal y transnasal en el ojo enfermo; uno temporal profiláctico en el ojo sano y uno directo anterior cuando se actúa sobre la órbita vacía.⁴ En México se acostumbra dar radiación 3 veces por semana alternando campos a dosis de 250 a 300 rads en el aire, hasta alcanzar un promedio de 600 por campo.

El tumor es medianamente radiosensible y puede ser inactivado por una dosis de radiación que es bien tolerada por la piel, el tejido celular subcutáneo, huesos, nervios y aun por la retina que son relativamente radiorresistentes, a diferencia del cristalino, córnea y cuerpo ciliar. En México se acostumbra aplicar radiación profiláctica sobre el ojo sano en tumores aparen-

temente unilaterales, debido al frecuente origen multicéntrico del tumor y al hecho de que la retina sana es relativamente radiorresistente en tanto que las células indiferenciadas no lo son.

Originalmente se aplicaban dosis de radiación muy altas, hasta 8,000 r por cada vía. Esto originaba una alta frecuencia de hemorragias vítreas, por lo que los resultados visuales eran pobres. En 1955, Reese y col.¹⁰ reportaron haber tratado 148 pacientes con radiación y cirugía, de los cuales 43 murieron, en 26 no se pudo seguir su evolución, y de los 79 restantes (80 ojos) sólo hubo un 23.7% con visión útil; 12.5% con visión limitada y 63.8% sin visión. En 1953 se introdujo y generalizó el uso de agentes alquilantes y Kupffer demostró la especificidad de la Trietilenomelamina (TEM) en detener el crecimiento de las células retinianas en proliferación. Pronto Martin y Reese utilizaron la droga por vía oral en combinación con su método radioterapéutico y les fue posible disminuir la dosis de radiación hasta 3,500 rads con lo cual los resultados mejoraron considerablemente.

Como parte de la evaluación terapéutica de los pacientes, se debe hacer un estudio de líquido céfalo raquídeo con el objeto de detectar metástasis por medio del hallazgo de células neoplásicas y blastos. De acuerdo con los hallazgos de laboratorio, los casos se clasificaron así:

0. Menos de 8% de blastos.
1. Más de 8% de blastos con células atípicas y linfocitos (más de 40% antes de los dos años y más del 30% en niños mayores).
2. Células parecidas a las del tumor con núcleos irregulares, con o sin células atípicas y linfocitos.
3. Células tumorales y grumos hasta de 4 células.

4. Muchos grumos pequeños o uno con más de 4 células.

Se considera que los grupos I y 2 son sospechosos y se deben revisar cada dos meses. Los grupos 3 y 4 indican extensión tumoral y en ellos está indicada la quimioterapia.

El estudio de los ojos debe ser bilateral, bajo anestesia, en midriasis total y marcando todos los tumores, a los que se les debe señalar su extensión y situación. Reese y col.⁷ clasifican a los ojos en cinco grupos de acuerdo con el estudio oftalmoscópico:

Grupo I.—Muy favorable.

- A) Tumor solitario de menos de 4 diámetros papilares en o atrás del ecuador.
- B) Tumores múltiples menores de 4 d.p. en o atrás del ecuador.

Grupo II.—Favorable.

- A) Lesión única de 4 a 10 d.p. en o atrás del ecuador.
- B) Tumores de 4 a 10 d.p. atrás del ecuador.

Grupo III.—Dudoso.

- A) Cualquier lesión anterior al ecuador.
- B) Tumores únicos de más de 10 d.p. delante del ecuador.

Grupo IV.—Desfavorable.

- A) Tumores múltiples de más de 10 d.p.
- B) Cualquier lesión anterior a la ora serrata.

Grupo V.—Muy desfavorable.

- A) Tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina.
- B) Procesos con siembra vítrea.

Las localizaciones anteriores son malas desde el punto de vista radioterapéutico y pronóstico, pues son difíciles de diagnosticar, al radiarles se puede afectar el cristalino, y es más difícil

de aplicar la fotocoagulación y la radiación.

Los grupos I y II son susceptibles al tratamiento con radiación sola o combinada con TEM. Los grupos III y IV se pueden tratar con radiación sola o combinada con TEM intraarterial. En el grupo V siempre se dará radiación más TEM intraarterial.

Los resultados obtenidos por los autores (58) en un grupo de 165 individuos tratados con radiación más TEM entre 1953 y 1960, fueron los siguientes:

Grupo I 90% de éxitos

Grupo II 80% de éxitos.

Grupo III 60% de éxitos.

Grupo IV 40% de éxitos.

Grupo V 20% de éxitos.

Hubo una mortalidad de 15% en los 5 grupos.

Los tumores residuales son los de peor pronóstico; Hyman y col.¹¹ reportan 20% de éxitos en una serie de 20 pacientes con tumores residuales.

Las complicaciones a las que da origen la radiación son múltiples y algunas muy graves e incluyen cambios tróficos en piel y faneras del área radiada; retardo en el crecimiento óseo de la parte media de la cara (región orbitaria y puente de la nariz)¹² así como complicaciones inmediatas graves: Glaucoma, hemorragias vítreas, cataratas y atrofia del globo ocular¹³. También se han reportado casos de tumores malignos causados por la radiación.¹⁴ Sin embargo, afortunadamente la frecuencia y severidad de las complicaciones ha disminuido considerablemente desde que se redujo la dosis de radiación, a raíz de la introducción de la quimioterapia.

B) *Semillas Radioactivas.*—Se trata de otro método de radiación en el que la fuente radiactiva se aplica directamente sobre la neoplasia. Esto se lo

gra suturando aplicadores con cobalto radiactivo en la esclerótica, directamente por arriba del tumor. Esta técnica fue ideada por Stallard y col.¹⁵; en Inglaterra, y es el resultado final de una serie de ensayos terapéuticos que se iniciaron en 1928 con la sutura de semillas de radón sobre el tumor. Los aplicadores suministran una dosis de 4,000 rads sobre la cima del tumor, suficiente para lograr su destrucción completa.

Actualmente se usan con éxito los aplicadores de Co 60 en Inglaterra y en otros países, solos o en combinación con rayos X y/o quimioterapia. Los autores del método lo recomiendan especialmente en tumores de menos de 10 mm. de diámetro o de menos de un cuarto de la superficie retiniana. Los aplicadores se suturan a la esclerótica, directamente por arriba del tumor, después de una cuidadosa localización basada en el estudio oftalmoscópico. La técnica de su colocación es sencilla y el cirujano trabaja en límites de seguridad muy buenos contra la radiación. Los aplicadores se dejan suturados un tiempo variable desde 24 hasta 96 horas con dosis hasta de 4,000 rads.

Los aplicadores pueden ser colocados en repetidas ocasiones según lo

Diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma



requiera el caso como lo demuestra el trabajo de Fingerhut¹⁶ quien trató dos casos bilaterales, en el segundo de los cuales pudo destruir sucesivamente cuatro lesiones relativamente grandes en el mismo ojo.

Este método es muy útil en el tratamiento de las lesiones que son inasequibles a los rayos X por su localización anterior.

Las reglas básicas para la colocación de los adaptadores son: marcar con precisión el eje del tumor de acuerdo con el cuadrante del reloj, lo que se logra alineando el centro de la lesión con el rayo del oftalmoscopio dirigido del lado de la córnea opuesto al tumor, a través de la pupila dilatada. La posición del tumor se localiza midiendo en diámetros papilares la distancia de su margen anterior, desde la ora serrata, y su margen posterior, desde la papila. La longitud axial y transversal del tumor se mide en diámetros papilares y se convierte en milímetros. Se marca la altura del tumor sobre la retina vecina. Todas las medidas se verifican en varias ocasiones por dos oftalmólogos al menos, en presencia del radioterapeuta. La dosis y plan de tratamiento no se decide hasta que se verifican todas las medidas.

En México se han usado semillas ración para irradiar las lesiones residuales en el nervio óptico, o lesiones pequeñas. En el primer caso, se siembra una semilla profundamente y dos en la superficie durante 5 días y luego se sigue tratando con rayos X. En el segundo caso, las semillas se implantan intersticialmente en la esclerótica o se usan aplicadores de radium que suministran dosis de 2,000 a 3,500 rads.⁴

Stallard¹⁵ empezó a utilizar Co 60 como fuente de radiación a partir de 1949. Reporta 104 casos tratados por este método, entre los que se cuentan 62 éxitos, de los cuales 40 tenían tumores de 10 mm. ó menos y 22 de más de 10 mm. En 33 pacientes se trató una masa tumoral, y en 29 de 2 a 6. En 52 de los 62 casos se hizo una aplicación, en 9 casos dos aplicaciones, y en un caso tres.

Las complicaciones ocurren después de la irradiación múltiple de varias zonas, particularmente si las masas se encuentran cerca del nervio óptico y afectan vasos importantes, e incluyen desprendimientos de retina, hemorragias, cataratas y mala cicatrización de los músculos y conjuntiva.

DIATERMOCOAGULACION

Este método fue reportado, por primera vez, por Weve en 1932 (cit. por Perera¹⁷) quien lo usó destruyendo totalmente el tumor. Este mismo autor ha reportado posteriormente éxitos y fracasos, y lo aconseja únicamente para casos incipientes en un segundo ojo cuando los padres no aceptan la enucleación. Palomino⁴ lo recomienda para lesiones pequeñas y planas, especialmente las situadas anteriormente y que son inaccesibles a los rayos X. Otros autores como Chapman y col.⁹ recomiendan el uso de la diatermia, superficial y profunda, con la cual han tenido amplia experiencia y buenos resultados.

FOTOCOAGULACION

Fue empleada para destruir un retinoblastoma, por primera vez, en 1955, por Meyer Schwickerath. Se recomienda para tumores de menos de 3 mm., especialmente en recurrencias después del tratamiento con radioterapia, cuando puede ser el único método de tratamiento posible.¹⁵ Los tumores irrigados por vasos retinianos pequeños responden mejor al tratamiento por este método. La fotocoagulación está proscrita en aquellos tumores que abarquen más de la tercera parte de la retina, o en los que se encuentren cercanos a la mácula o a la papila.¹⁸

El método de tratamiento, según recomendaciones de su autor, consiste en rodear a los tumores por un anillo de puntos de fotocoagulación sobre la retina sana, con el aparato en su intensidad normal (I) y, posteriormente, tratar al tumor mismo con una potencia de II o III. En tumores más grandes y antiguos, el tratamiento se inicia con un anillo que sólo ocluye parcialmente los vasos grandes utilizando la intensidad normal, que se aplica semanalmente junto con el tratamiento del tumor con intensidad de II ó III. Si no hay una respuesta satisfactoria en estos tumores, se puede combinar el tratamiento con radiote-

Diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma



otros métodos, con los siguientes resultados: 66% de los 18 pacientes tratados con fotocoagulación sola conservan visión útil; cuatro de los ocho pacientes tratados con fotocoagulación más Clorambucil conservan visión útil y cuatro de siete pacientes con recurrencias después de tratamiento con rayos X a los que se les aplicó fotocoagulación sola, conservaron la vista. En total, hubo éxito en 20 de los 33 pacientes tratados y sólo murieron 4 pacientes de la serie, lo que hace que éste método sea uno de los más seguros en el tratamiento del retinoblastoma. Las desventajas que tiene son que deja una cicatriz mayor que el tumor y puede producir atrofia del iris y encogimiento retiniano. Howard²⁰ indica que la fotocoagulación repetida e intensa a un retinoblastoma resistente, puede ocasionar reemplazamiento de la úvea por el tumor e invasión a esclerótica.

QUIMIOTERAPIA

En 1946, Gillette mostró por primera vez, el efecto letal de la trietileno melamina (TEM) sobre las células retinianas de animales jóvenes, pero no fue sino hasta 1953, cuando Kupffer demostró que esta droga era radiomimética y que permitía que se usara una dosis de radiación mucho menor, cuando fue adoptada definitivamente, en forma sistemática por Reese y col. en el tratamiento del retinoblastoma.¹⁰ Desde entonces los resultados terapéuticos de ese autor, han mejorado considerablemente. En la actualidad, esa droga al igual que otros antimetabólicos, son usados en combinación con diversos métodos terapéuticos en todo el mundo.

La TEM, el nitrógeno de mostaza, el clorambucil y otras drogas empleadas en el tratamiento del retinoblastoma, pertenecen al grupo de las drogas alquilantes, por tener radicales alquilo terminales. Este grupo de sustancias

ejerce su efecto antineoplásico al combinarse químicamente con el ácido nucleico de la célula tumoral, alterando así sus funciones.

La quimioterapia cumple tres fines: esteriliza las células cancerosas liberadas durante el tratamiento quirúrgico; tiene acción selectiva sobre las células neoplásicas, a las cuales destruye, y tiene acción sinérgica con los rayos X.

Aunque el agente más comúnmente empleado es la TEM, se utilizan algunas otras drogas, que también han demostrado ser efectivas. La Ciclofosfamida, por ejemplo, es una droga de tipo alquilante que se administra en forma inactiva, como una variedad de nitrógeno de mostaza y es activada en el cuerpo. Se dice que es menos tóxica y 10 veces más potente que la TEM. El Tritium Sinkavit es, según Mitchell, el mejor radiosensibilizador químico y el de más baja toxicidad, ya que aumenta la efectividad de la radiación en un 40 a 60% cuando se da media hora antes de la radioterapia.

La TEM inhibe a las células en proliferación, pero no afecta a las células en vías de diferenciación. Esta característica la hace más efectiva en

rapia. La fotocoagulación tiene por objeto detener la irrigación del tumor y evitar la metástasis, al mismo tiempo que se destruye la formación neoplásica.¹⁹ Este tipo de tratamiento tiene las ventajas de producir un daño mínimo al tejido ocular normal, particularmente en lesiones de polo posterior, y destruir menos la retina.

Otros autores señalan que el tratamiento sólo es efectivo si se rodea al tumor por una doble línea de puntos de fotocoagulación, sin dejar tejido intacto entre ellos, evitando el paso de las arterias ciliares cortas.¹⁹

Durante el tratamiento pueden aparecer recurrencias en la cicatriz dejada por el tumor coagulado que pueden confundirse con depósitos calcáreos. Algunas recurrencias son muy obstinadas y necesitan ser tratadas varias veces.

Se considera que las lesiones pigmentadas absorben mejor la luz, y por lo tanto, responden mejor a la fotocoagulación, por lo cual se piensa que el método en cuestión, sea más efectivo para el tratamiento del melanoma que para el retinoblastoma.

Meyer Schwickerath presenta una serie de 33 pacientes tratados con fotocoagulación sola o en combinación con

Diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma

el tratamiento de los tumores poco diferenciados.¹⁹ Esta droga se puede administrar por vía oral, intramuscular o intraarterial. La vía de administración depende de lo avanzado del tumor. Las dosis recomendadas inicialmente por Reese son de 2.5 mgs. por vía oral en niños menores de 12 meses; de 3 mgs. en niños de 13 a 18 meses o con peso menor de 9 Kgs. y de 3.5 mgs. en niños mayores. La dosis debe controlarse con recuentos leucocitarios y de plaquetas cada dos semanas. Estos elementos descienden al máximo hacia la séptima semana. No se debe administrar una segunda dosis hasta que los leucocitos asciendan nuevamente a, por lo menos, 6,000 y las plaquetas a 150,000 lo cual ocurre alrededor de la sexta a octava semana. La dosis total por esa vía es de alrededor de 15 mgs. administrados en 5 tomas. La primera se da 24 horas antes de la radioterapia, la segunda al final, 6 a 12 semanas después de la dosis inicial. La droga debe ser administrada con carbonato, seguido por tres horas de ayuno. Produce vómitos y fiebre en el 10% de los casos, sin embargo, su riesgo más severo es el de producir leuco y trombocitopenia, que deben ser cuidadosamente vigilados. La vía intra-arterial permite una mayor concentración de la droga

sobre el tumor. Por esta vía Reese recomienda dosis de 1.5 a 2 mgs.

Hyman¹¹ al igual que otros autores, señala que los casos avanzados se deben tratar con la droga administrada por instilación en la carótida interna, del mismo lado del tumor, bajo visión directa. Las dosis para los grupos IV y V de Reese son de 0.08 mg/Kg. de peso. Se ha demostrado²¹ con Ciclofosfamida marcada con carbón 14 que la instilación carotídea con perfusión de cabeza y cuello es el método que permite lograr las concentraciones más altas de la droga en el tumor y es, por lo tanto, la vía de preferencia.

La quimioterapia nunca ha dado buenos resultados por sí misma, por lo que debe ser empleada en combinación con radiación o, en algunos casos, con fotocoagulación.²²

OXIGENOTERAPIA

Este método también ha sido empleado como auxiliar de la radiación. Su utilidad se debe a que aumenta hasta tres veces la radiosensibilidad de los tumores. La ayuda terapéutica que presta la oxigenación, como lo propone Ashton (cit. por Stallard¹⁵) solo es efectiva en los tumores mal vascularizados y anóxicos. La vascularización del tumor, según el mismo Ashton, puede ser disminuida por la hipoxia durante dos o tres días. La técnica actual, consiste en colocar al paciente durante 30 a 40 minutos en un cilindro de metal cerrado respirando 100% de oxígeno a una presión de 2 a 4 atmósferas. Se requiere mirinotomía y anestesia general antes de entrar a la cámara. Existe el peligro de producir convulsiones por oxígeno. Otra técnica es la de respirar oxígeno, por mascarilla a razón de 7 a 8 litros por minuto, durante 30 a 40 minutos.

CRIOTERAPIA

Consiste en la destrucción del tumor por medio de las bajas temperaturas. Este método es muy reciente y se ha usado poco en el tratamiento del tumor, por lo que aún no se tiene una valoración exacta de su utilidad.

ACELERADORES ELECTRONICOS

Recientemente se han desarrollado aceleradores lineales que dan una energía de 20 millones de voltios. El tratamiento es fácil de aplicar, se hace externamente durante un minuto por 30 sesiones en 6 semanas. Los electrones tienen una acción máxima en el tejido, proporcional a su energía y de aproximadamente 4 mm. por millón de voltios.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

La terapéutica del retinoblastoma ha avanzado mucho durante los últimos años, al grado que, en la actualidad, esta enfermedad es una de las neoplasias infantiles de mejor pronóstico.²³ Sin embargo, para salvar la vida y la visión de los pacientes, es menester saber diagnosticar a tiempo la enfermedad. La finalidad de este trabajo es proporcionar al médico general y al estudiante de Medicina los datos esenciales para el diagnóstico del tumor y hacer de su conocimiento las armas terapéuticas modernas para tratar de evitar los fatales retrasos en el tratamiento. Es importante resaltar nuevamente que tan sólo el 35% de los pacientes se diagnostican y tratan a tiempo en México, por lo cual la mortalidad y morbilidad siguen siendo altas.

Referencias.

1. Cárdenas R.L.: Estudio clínico patológico del retinoblastoma. Tesis rezeptional, 1966.
2. Hiatt R.: Retinoblastoma, regression

- and progresion. Am. J. Ophth. 52:5 pág. 717-23.
3. Fracois J. Matton M.T. Von Leuven.: Recent data on the heredity of retinoblastoma. Ocular and adnexal tumors. Milton Boniuk ed. Masby pg. 123-41. 1964.
 4. Palamino D. F., Villegas L., Murillo R., Silva S., Salas, M. Vargas L.; Estado actual del problema del retinoblastoma. An. Soc. Mex. Oft. 27 pg. 117-61. julio-sept. 1954. 4 pg. 228-42 oct-dic. 1954.
 5. Kogan L. Boniuk M.: Causese for enu-reference to pseudoglioma and unsuspected retinoblastoma. Int. Ophth. Clin. 2:2 pg. 507-24. June 1962.
 6. Howard M.G. Ellsworth M.R.: Differential diagnosis of retinoblastoma. Factors relating to the diagnosis of retinoblastoma. Amer. J. Ophth. 60:4 pg. 618-21 Oct. 1965.
 7. Dunphy B. Edwin M.A.: The story of retinoblastoma. Amer. J. Ophth. 58:4 pg. 539-52 Oct. 1964.
 8. Reese A.B.; Ellsworth R.M.: The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. Trans. Am. Ac. Ophth Otolar. 167:2 March-April, 1963.
 9. Chapman R.B. Toch R. Keating J. Connely P.J.: Retinoblastoma. Clin. Ped. 5:2 Pg. 86-92. Feb. 1966.
 10. Reese A.B. Hyman. G. Merriam G. Forrest A.: Treatment of retinoblastoma radiation and TEM. Arch. Ophth. 53 pg. 503-13, 1955.
 11. Hyman G. A., Ellsworth R.M. Reese A.B.: The results of a combination therapy of retinoblastoma: a year study of 250 cases. Unio Int. Con Canc. 20 1 and 2, 1964.
 12. Ju M.C. Moss M.D. Crikelair F. G.: Effect of radiation on the development of facial structures in retinoblastoma cases. Amer. J. Surg. 106, pg. 807. 1963.
 13. Reese A.B. Merriam G.R., Martin H.E.: Treatment of bilateral retinoblastoma by radiation and surgery: report on 15 year results. Amer. J. Ophth. 32:2, pg. 175-190. Feb. 1954.
 14. Frezzotti R. Guerra R.: Sarcoma following irradiated retinoblastoma. Arch. Ophth. 70:4 Oct. 1963.
 15. Stalard H. B.: The conservative treatment of retinoblastoma. Trans Ophth. Soc. U.K. 82: pg. 443-535.
 16. Fingerhut A. G.: Local treatment of retinal tumors with radon. Radiology 81: pg. 1003, 1963.
 17. Perera C.A.: Treatment of retinoblastoma by diathermic coagulation. Amer. J. Ophth. 34:9, 1951.
 18. Mayer S.G.: The preservation of vision by treatment of intraocular tumors with light coagulation. Arch. Ophth. 66:4, pg. 458-66. Oct. 1961.
 19. Chan G., Du Pont G. Geeraets W.T.: Light coagulation and intraocular malignant tumors: an experimental study. Acta Ophth. 76:5, 1963.
 20. Howard M.G.: Spread of retinoblastoma by photocoagulation. Arch. Ophth 73: June pg. 906-7. 1965.
 21. Hyman G.A. Feind C.R. Spelter H.F. Finkel N.P.: Chemotherapy of retinoblastoma. Cancer 17:8. Aug. 1964.
 22. Hamilton R.S.: Photocoagulation in the management of retinoblastoma. South. Med. J. 57: pg. 73. 1964.
 23. Steward J.K. Pathology of tumours in children. J. Clin. Path. 17: pg. 407-10. July 1964.