

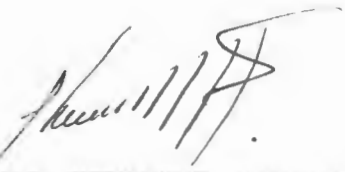
DRA. ALMA LIDIA HERNANDEZ MARTINEZ
POSTGRADO EN OFTALMOLOGIA PEDIATRICA



TRABAJO FINAL

RECURRENCIA TUMORAL EN NIÑOS CON RETINOBLASTOMA QUE INFILTRA LA LAMINA CRIBOSA
SIN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA.

TUTOR:


DRA. HORTENCIA FERNANDEZ ALVAREZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGIA PEDIATRICA

JEFE DE SERVICIO Y TUTOR


DR. JUAN CARLOS ORDAZ FAVILA

**RECURRENCIA TUMORAL EN NIÑOS CON RETINOBLASTOMA QUE INFILTRA LA
LAMINA CRIBOSA SIN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA**

**TUMORAL RELAPSE IN CHILDREN WITH RETINOBLASTOMA THAT INFILTRATES THE
LAMINA CRIBROSA WITHOUT TREATMENT WITH CHEMOTHERAPY**

Dra. Alma Lidia Hernández-Martínez *, Dra. Hortencia Fernández-Alvarez ** Dr. Juan Carlos
Ordaz-Favila ***

*Residente de Postgrado en Oftalmología Pediátrica

** Médico Adscrito al Servio de Oftalmología INP

*** Jefe de Servicio de Oftalmología Pediátrica INP

Dra. Alma Lidia Hernández-Martínez

Saratoga 724 A-403 Col. Portales C.P. 03300 Delg. Benito Juárez

Tel. 56 05 01 07 Fax. 55 32 13 19

E-mail: almahm2000@yahoo.com y alidiaher@hotmail.com

Realización del trabajo:

Instituto Nacional de Pediatría

RESUMEN

Objetivo: Conocer cuantos pacientes con retinoblastoma con característica ser tumores con invasión de la lamina cribosa sin tratamiento profiláctico con quimioterapia postenucleación tuvieron recurrencia del tumor, comparativamente con los pacientes que si recibieron quimioterapia.

Material y método: Expedientes de pacientes con retinoblastoma operados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre del 2000. Se utilizó como método estadístico: chi2 y prueba exacta de Fisher

Resultados: De un total de 98 pacientes con el diagnóstico de retinoblastoma Solo 25.50 % tuvieron tumor en la lamina cribosa, de estos 76% recibieron quimioterapia adyuvante. El tiempo de seguimiento tuvo una media de 29 meses. Solo un paciente que no recibió quimioterapia tuvo recidiva tres meses después de la enucleación, los pacientes que recibieron quimioterapia no tuvieron recidiva.

Conclusiones: La paciente que tuvo recidiva, tenia células tumorales, posterior a lamina cribosa, puede ser este el motivo de la recidiva, aunque son pocos casos es importante saber que no hay significancia estadística en los tumores que ocupan la lamina cribosa usen o no quimioterapia adyuvante.

Palabras claves: retinoblastoma, lamina cribosa, quimioterapia

SUMMARY

Objective: To know how many patient with retinoblastoma with characteristic to be tumors with invasion of the sheet cribosa without treatment preservative with chemotherapy postenucleation had relapse of the tumor, comparatively with the patients that if they received chemotherapy.

Material and method: Files of patient with retinoblastoma operated in the National Institute of Pediatrics in the understood period of January from 1998 to December of the 2000. It was used as statistical method: chiz and exact test of Fisher

Results: Of a total of 98 patients with the diagnosis of retinoblastoma Single 25.50% had tumor in the sheet cribosa, of 76 %s they received combined chemotherapy. The time of pursuit had a stocking of 29 months. Alone a patient that didn't receive chemotherapy had relapse three months after the enucleation, the patients that received chemotherapy didn't have relapse.

Conclusions: The patient that had relapse, had cells tumorals, later to sheet cribosa, they can be this the reason of the relapse, although they are few cases they is important to know that there is not statistical significant in the tumors that occupy the sheet cribosa they use or not combined chemotherapy.

Key words: retinoblastoma, lamina cribrosa, chemotherapy

INTRODUCCIÓN

El Retinoblastoma es el tumor ocular maligno más frecuente en pacientes pediátricos, es una causa importante de morbi-mortalidad en nuestro medio, corresponde aproximadamente al 1% de la población infantil.

Tiene una frecuencia de 1 de cada 18.000 a 30.000 recién nacidos vivos, en los Estados Unidos, su forma de presentación es hereditaria y no hereditaria, no hay predilección por sexo o predilección por raza. Este tumor ocurre en forma bilateral en el 25-35% de los casos y la edad promedio de diagnóstico es de 21 meses, el otro 65 a 75% de los casos son unilaterales, y se diagnostican alrededor de los 24 a 36 meses de edad, (1).

La presentación clínica más frecuente de los pacientes con Retinoblastoma es la leucocoria, el segundo signo de importancia es el estrabismo y menos frecuentemente se encuentran: pseudohipopion, hipema, desprendimiento de retina, celulitis orbitaria, nistagmus entre otros (2)

El diagnóstico se realiza clínicamente al observar en el fondo de ojo una o más tumoraciones de color rosado o blanco aperlado, elevado, con calcificaciones blancas que semejan "queso cottage", y si hay siembras vítreas se observan células flotando en el vítreo, para complementar el diagnóstico se utilizan estudios paraclínicos de los cuales el ultrasonido aporta los mayores datos como son: en su forma A espigas de alta reflectividad que corresponden a zonas de calcificación y en su modo B se demuestra masa sólida con calcificaciones, la tomografía computada se usa para determinar engrosamiento al nervio óptico o extensión del tumor a otras zonas (3)

En el diagnóstico diferencial de la leucocoria de las enfermedades más frecuentes que hay que descartar son la Enfermedad de Coat's, vítreo primario hiperplásico y toxocariasis.

El tratamiento del Retinoblastoma es complejo y el objetivo principal del mismo es preservar la visión y el órgano si es posible y obtener la mejor calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento está directamente relacionado con el tamaño y extensión del tumor (4). Los tumores pequeños son aquellos que miden 4.5 mm o menos en la base y 2.5 mm o menos de grosor, sin evidencia de siembras vítreas. En estos tumores puede utilizarse el láser ya sea de diodo o xenón (5), solo se utiliza en aquellos tumores que se encuentran en el polo posterior es decir que sean visibles.

La crioterapia es otro método terapéutico para los tumores pequeños a diferencia de la fotocoagulación este se utiliza en caso de tumores periféricos ubicados en el ecuador o en la ora serrata. La termoterapia como tratamiento es conveniente usarla en combinación con quimioterapia para disminuir los efectos secundarios de este, puesto que se usan temperaturas no mayores de 45°C.

Para tratar tumores medianos que son los que miden en su base menos de 15 mm y de espesor menos de 8 mm, ubicados en el ecuador o anterior a este se usan placas radioactivas o braquiterapia, se implantan en la esclera sobre la base del tumor, para producir una radiación transescleral.

Murphree y Munier refieren emplear como agente quimioterapéutico el carboplatino intravenoso. C. Shields y colaboradores utilizaron quimiorreducción sistémica en dos o tres ciclos y después iniciaron la termoterapia en algunos casos utilizaron hasta 6 ciclos de quimioterapia y repitieron la termoterapia, en este método lograron en 188 pacientes un control del tumor en aproximadamente 86% de los casos, y observaron que los tumores de 3 mm o menos es más efectivo que en tumores de mas de 6 mm, en los cuales se incrementó el riesgo de recaída del tumor, y entonces se requirió el tratamiento secundario con placas radioactivas. Las complicaciones de la termoterapia local son atrofia del iris o relacionados con el calor, y opacificación del cristalino. En el caso de tumores cercanos al nervio óptico a la fóvea causan mayores complicaciones con relación a disminución o pérdida de la visión.

En tumores mayores de 15 mm, pero también en los más pequeños es útil la quimiorreducción sistémica, los medicamentos que con mas frecuencia se usan son el carboplatino, etopósido y vincristina,

Si la extensión del tumor es grande y particularmente cuando hay siembras vítreas difusas el método de tratamiento puede ser la radioterapia externa, ya que este tumor es muy radiosensible, se aplica a todo el ojo, sin embargo no es un tratamiento definitivo pues se observan recurrencias entre el primer y cuarto año de aplicación en el 20 a 40% de los pacientes. Las complicaciones son severas como daño de retina, nervio óptico, cristalino, causando cataratas, queratitis, y él mas temido que es la inducción de neoplasias secundarias como el osteosarcoma la incidencia es del 35% en pacientes quienes recibieron radioterapia, en comparación con los que no la recibieron que es del 6%. La probabilidad de muerte por segundas neoplasias primarias es del 26% a 40 años, después del diagnostico de retinoblastoma. La incidencia de segundas neoplasias, depende de la edad de la aplicación del tratamiento, en pacientes menores de 12 meses, el pronostico es peor que en los menores de 12 meses.

En los tumores muy grandes que ocupen mas del 50% de la cavidad vítrea, con invasión a nervio óptico, coroides, siembras vítreas, desprendimiento de retina total, invasión tumoral a cámara anterior, un ojo sin visión alguna, la alternativa de tratamiento es la enucleación. En años recientes en estados unidos ha disminuido la frecuencia de esta cirugía, en el servicio de ontología del Hospital de ojos Wills se reportaron por Shields y colaboradores una frecuencia de enucleaciones en casos de retinoblastoma unilateral, que de 1974 a 1978 se realizaron enucleaciones en el 96% de los pacientes, de 1979 a 1983 86% de los casos y de 1984 a 1988 75% de cirugías, hay una disminución similar en casos de retinoblastomas bilaterales por lo que se ha visto que la necesidad de enucleación ha ido disminuyendo gracias a las nuevas modalidades terapéuticas.

Como terapia asociada a enucleación en los casos de tumores exofíticos, con tumores mayores de 15 mm, neovascularización del iris invasión a nervio óptico o coroides, se usa la quimioterapia sistémica con medicamentos del tipo de ciclofosfamida, vincristina y etopósido, por tiempo mas prologando que en el utilizado para quimiorreducción que va de 6 a 18 meses, este tratamiento preventivo es para disminuir la probabilidad de metástasis, que tiene dos formas de diseminación ya sea por vía hematógica o a través del nervio óptico o por coroides.

En los tumores mas avanzados que tienen invasión orbitaria o recurrencia de tumor a nivel orbitario se realiza excenteración o vaciamiento ocular, para dejar libre de tumor las estructuras orbitarias, se da tratamiento adjunto con radioterapia externa para evitar la probabilidad de metástasis.

El uso de quimioterapia en caso de tumores intraoculares, como quimiorreductor o como terapia adyuvante postenucleación ha sido descrita, se pueden dar un 6 ciclos para permitir adecuada reducción del tumor, sin embargo se ha observado recurrencia del liquido subretinial o siembras en el vítreo, se obtienen mejores resultados al combinar la quimioterapia con algún otro método adyuvante (6). En retinoblastoma avanzado o recurrente el uso de quimioterapia con ciclofosfamida, cisplatino, adriamicina y etopósido se utilizan como tratamiento adyuvante (7)

Los quimioterapéuticos como carboplatino, ciclofosfamida, cisplatino, etopósido, tiene efectos adversos diversos desde los menos importantes como son: náusea, vomito, las secuelas hematológicas que se pueden observar a largo plazo por compromiso de la función inmune y disminución de la reserva medular ósea, por disminución de linfocitos en sangre periférica, y otros componentes sanguíneos que pueden provocar trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia. Y las complicaciones mas temidas como cistitis hemorrágica a largo plazo, púrpura trombocitopénica, insuficiencia renal crónica, cardiotoxicidad (cardiomiopatía y pericarditis), y tumores malignos secundarios como leucemia (8).

En las revisiones de Shields de 289 pacientes con Retinoblastoma, que se le realizo enucleación y con alto riesgo para desarrollar metástasis, 84 ojos (29%) tuvieron invasión a nervio óptico 44 (15%) hasta lamina cribosa, 21 (7%) posterior a lamina cribosa pero libre el borde quirúrgico y 2 (1%) en el borde quirúrgico, de estos pacientes los que tienen alta probabilidad de desarrollar metástasis son los que tienen invasión post-laminar y en el borde quirúrgico, y los que son laminares y prelaminares las probabilidades no son significativas (9)

Mustafa en 1999 utilizo en 36 pacientes quimioterapia coadyuvante en retinoblastoma con alto riesgo de metástasis (tumores que invadieron nervio óptico, posteriores a lamina cribosa u orbitarios) de los cuales cinco desarrollaron metástasis y murieron, 3 tuvieron tumor con invasión a coroides y margen quirúrgico y dos con extensión a lamina cribosa, 6 recaída local o enfermedad progresiva, dos tuvieron sobrevida sin enfermedad a los 50 y 102 meses del diagnostico. La sobrevida con involucro anterior a lamina cribosa 100% posterior a lamina cribosa 55% y márgenes quirúrgicos 4%, y concluyo que la quimioprofilaxis es necesaria en pacientes con tumor que se extienda al margen quirúrgico del nervio óptico para prevenir metástasis, así como los que se extienden a lamina cribosa, ellos no ofrecen quimioprofilaxis a pacientes con tumor prelaminar o con afección coroidea aislada por estar libres de posibilidades de diseminación de la enfermedad (10)

Mesmer, refiere un estudio de 41 pacientes con un seguimiento de 5 años en los cuales encontró un 8% de metástasis relacionada a tumores con invasión coroidea (11)

Khelfaoui y colaboradores revisaron los estudios histopatológicos de 172 ojos con Retinoblastoma determinando grado de invasión coroidea tanto focal como diseminada, invasión a nervio óptico, pre y retrolaminar con o sin involucro a bordes quirúrgicos, y encontró en 23 pacientes metástasis o recurrencia. Solo existieron 3 casos de recurrencia local del tumor en los diagnosticados histopatologicamente como intraoculares es decir el 1.7% dos de los cuales fueron oculares y otro prelaminar, el resto de las recurrencias se encontraron en

pacientes con tumores postlaminares, en borde quirúrgico o metastásicos. En caso de tumores con invasión coroidea y retrolaminar el riesgo de recidiva o metástasis aumenta cuando el diagnóstico histopatológico muestra invasión extraescleral, y en el límite quirúrgico (12).

Chandata G, en una revisión de 112 pacientes, clasificados como: tumores en estadio I (intraocular) y estadio II (intraoculares sin invasión a esclera o coroides), encontró 21 pacientes estadio Ia (intraocular) 8 estadio Ib (intraocular, prelaminar con corte de nervio óptico negativo a tumor) 40 estadio Ic (con invasión a coroides) ,12 estadio IIb1 (postlaminares con nervio óptico libre de tumor). Dos pacientes tuvieron enfermedad progresiva uno con tumor en el ojo contralateral y otro murió por metástasis a SNC, en ambos pacientes se había encontrado tumor con invasión a coroides. La quimioterapia no fue utilizada en pacientes con tumores intraretiniales o prelaminares y no se encontró ninguna recidiva, y es probable que en tumores con invasión aislada de coroides y postlaminares sin extensión a nervio óptico en el margen quirúrgico no requieran quimioterapia. (13).

La lamina cribosa esta formada por tejido elástico y colágena desde los dos tercios internos de la esclera, la porción posterior es el punto donde inicia el nervio óptico, hay astrositos y vainas axonales separas de tejido axonal. Durante el periodo de embriogénesis, la mielinización de fibras se detiene hasta la lamina cribosa. La porción intraocular del nervio óptico incluye a la lamina cribosa y ésta mide 1 mm de largo, justo después de la lamina cribosa el nervio adquiere vainas adherentes de la pía madre. La invasión de tumores por arriba de la lamina cribosa tiene relativa baja significancia en el pronostico de vida. (14). Fig 1 y 2

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes de los pacientes con retinoblastoma operados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre del 2000 con seguimiento mínimo de 1 año, que tuvieron el diagnóstico patológico de tumor con invasión a la lamina cribosa, con borde quirúrgico libre de tumor, y sin invasión a otras estructuras oculares. Los datos que se buscaron son: edad, sexo, diagnóstico histopatológico, tiempo de seguimiento y si hay recidiva o no. Se trata de una serie de casos, prolectiva y descriptiva.

La información de vació en una base de datos (Microsoft Excel v."5.4") y se realizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de cada variable, con medidas de proporción, de tendencia central y de dispersión. Debido al pequeño número de pacientes se utilizó medianas y límites mínimo – máximo. Con la finalidad de detectar si hubo diferencia entre el grupo de tratados con quimioterapia y los no tratados se calculó: la Chi cuadrada y el valor de P (prueba exacta de Fisher de dos colas), considerando una diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

De enero de 1998 a diciembre del 2001 fueron atendidos en el servicio de oftalmología un total de 98 pacientes con el diagnóstico de retinoblastoma. De estos, 59 (60.20%) tuvieron tumor preciboso, 10 pacientes (10.20%) tumor orbitario, 4 (4.08%) expedientes incompletos y 25 pacientes tumor con afección a la lamina cribosa del etmoides (25.50 %). La mediana de edad fue de 4 años (3 a 8 años) [media 4.56 años con desviación estándar de 1.5 $-4.56 \pm 1.5-$]. La distribución por edad se muestra en la gráfica 1. De los pacientes con la lamina cribosa positiva 19 (76%) recibieron quimioterapia adyuvante la cual consistió en carboplatino en combinación con VP-16 y 5 (14%) no la recibieron. Existió un predominio del sexo masculino con 17 casos (68%) y 8 femeninos (32%) Ver grafica 2. Ambos ojos fueron afectados en proporción semejante, ojo derecho 13 casos (52%) y ojo izquierdo 12 casos (48%) grafica 3. El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 29 meses (16 a 48 meses) [media: 30.7 meses desviación estándar de 9.8 meses $-30.7 \pm 9.8-$]. Ver grafica 4. Solo un paciente de 3 años del sexo femenino que no recibió quimioterapia tuvo recidiva, no hubo diferencia significativa en el riesgo de recidiva entre el grupo de pacientes tratados con quimioterapia y aquellos que no la recibieron, mostrando una Chi cuadrada de 3.17 con un valor de $p=0.24$. Al realizar una revisión más intencionada de éste caso, se encontró que existían algunas células tumorales posterior a la lamina cribosa por lo que esta pudiera ser la razón de la recidiva en este caso, aunque uno de los criterios de exclusión fue que no tuviera tumor posterior a la lámina cribosa, consideramos importante que se incluyera en el estudio, porque en realidad, solo rebaso una parte muy pequeña, y para demostrar que a pesar de que con los pocos casos que tuvimos no es estadísticamente significativo, este paciente, que tuvo recidiva, existió como probable causa, que fuera aunque por un milímetro, posterior a la lamina cribosa este tumor. Fig 3 y 4.

DISCUSIÓN

El tratamiento del retinoblastoma es diverso dependiendo del nivel de afección que exista, en los casos de los pacientes con retinoblastoma intraocular, es decir prelaminares, se realiza solamente la enucleación y se dejan en vigilancia, sin quimioterapia adyuvante, esto debido a los efectos secundarios indeseables que tiene la misma. Sin embargo en los casos con tumores que invaden la lamina cribosa, no existen muchos datos, es por eso que es importante destacar, que en este estudio, aunque tiene pocos pacientes, se determinó que existió una recidiva, en el tiempo estimado, (el 80% se observan al año después de la cirugía) pero que este paciente se observaron algunas células tumores posterior a la lámina cribosa, no solo en ella, por lo que pudiera ser esta la causa de recidiva, sin embargo, es importante señalar que en los casos que recibieron quimioterapia conjuntamente con el tratamiento quirúrgico, en ninguno se observó recidiva. Es muy difícil realizar este tipo de estudios sin la ayuda de un buen servicio de patología para tener los diagnósticos precisos, y tratamientos adecuados a cada paciente.

CONCLUSIONES

La quimioterapia es un tratamiento con muy buenos resultados en los casos de retinoblastoma, ya sea como tratamiento adyuvante a la cirugía o previa a esta para realizar quimiorreducción, pero los efectos secundarios son muy variados, desde simples hasta complejos como causa de segundos tumores, por lo que este estudio ha sido de gran ayuda para tratar de establecer, como existen en algunos estudios, los tumores de bajo riesgo para ser tratados sin terapias alternas a la quirúrgica, se encontró que un paciente con recidiva, no solo tenía tumor en la lamina cribosa sino posterior a ella, por lo que podemos concluir, que los tumores posteriores a la lamina cribosa indudablemente se debe de usar quimioterapia adyuvante, ya que este tipo de tumores se consideran extraoculares, y aunque fueron muy pocos los casos en los que no se dio quimioterapia con lamina cribosa positiva, podemos decir que aproximadamente el 80% de estos casos no tuvo recidiva tumoral, por lo que este estudio continuara para poder aportar mejores y mayores conclusiones.



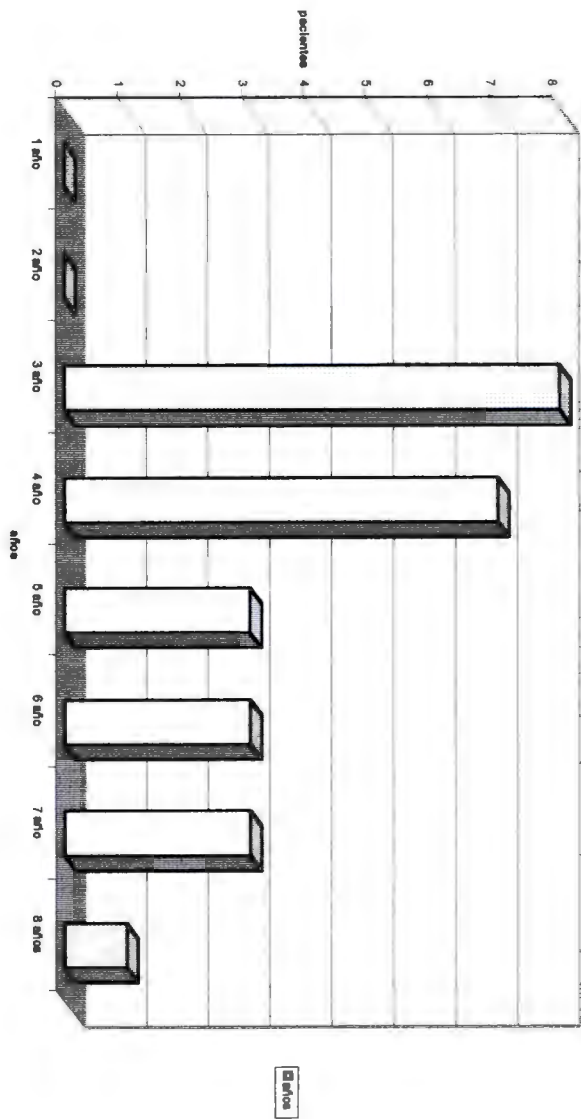
BIBLIOGRAFÍA

1. Abramson DH. Melson MR.; Dundel IJ. Retinoblastoma 1990 diagnosis, treatment and implications. *Pediatric Ann* Jun 1990; 19 (6) 387-395
2. Díaz L. Estudio clínico genético del retinoblastoma. *Bol Med Hosp. Infantil Méx.* Mar 1992 4ª. (3) 175-179
3. Catalano R. *Pediatric Ophthalmology* 3ª ed. Appleton and Lange Ed. 239-232 y 249-252 pp
4. Dudgeon J. Retinoblastoma-trends in conservative management. *Br. J. Ophthalmol Strabismus* 1995;79:104
5. Shields C.; Shields JA.; plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology* 1993;102:216-224
6. Shields C.; Shields JA.; Baez KA. Recent developments in the management of retinoblastoma. *J. Pediatric Ophthalm Strabismus* 1999; 36:8-18
7. Shields C.; Shields JA.; Baez KA.; Choroidal invasion of retinoblastoma metastatic potential and clinical risk factors. *Br. J. Ophthal sep* 1993;77(9) 554-8
8. David G. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 3a. ed Lippincott-Raven Publishers Ed. 1303-1322 pp.
9. Mustafa MM.; Jamshe A.; Khafaga Y.; Adjuvant chemotherapy with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide in the treatment of postenucleation high risk retinoblastoma. *J. Pediatr Hematol Oncol* 1999sep-oct;21(5):364-9
10. Mesmer EP.; Heinrich T.; Hopping W. Risk Factors for metastases in patient with retinoblastoma. *Ophthalmol* Feb 1991 98 (2)136-141
11. Khelifaoui F.; Validire P.; Auperin A.; Histopathologic risk factors in retinoblastoma:a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996 Mar 15;77(6):1206-13

12. Chandata GL.; De Davila MY.; Fandino A.; Retinoblastoma low risk for extraocular relapse.
Ophthalmology genet. 1999. sep 20(3) 133-140.
13. Duane's ophthalmology CD Room 2000. lippincott-Willams & Wilkins. Foundation.
Development of the optic nerve.



Gráfico 1. Distribucion por grupos de edad



Grafica 3. Comparacion de ojo afectado

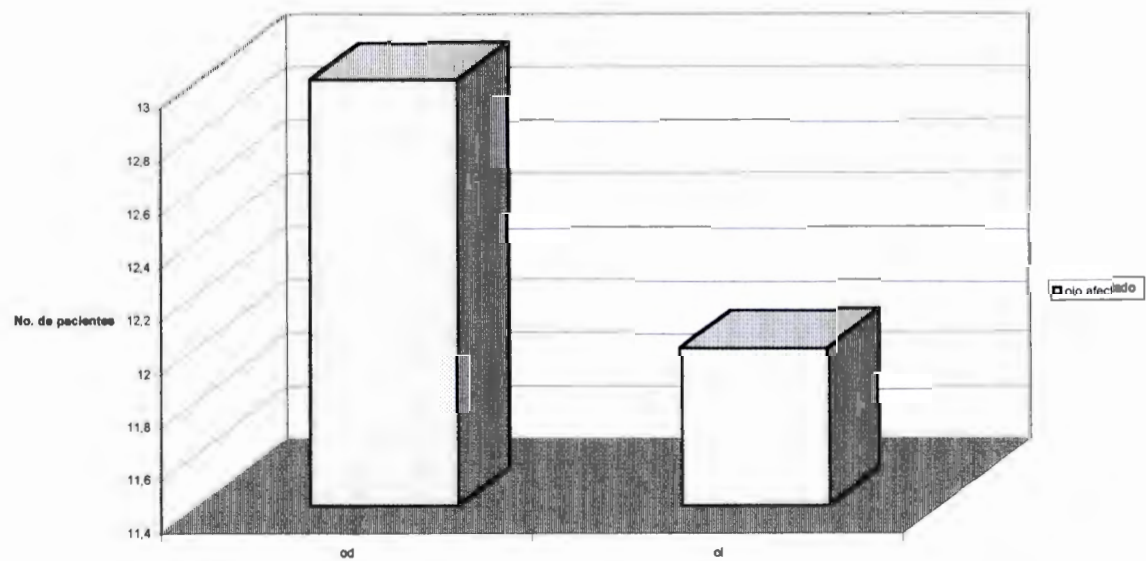
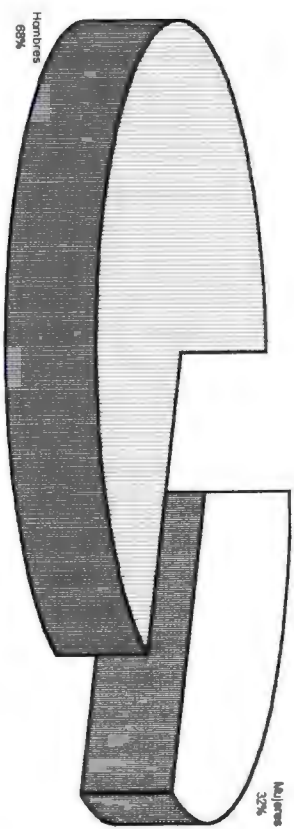


Gráfico 2. Distribucion por sexo



Grafica 4. Seguimiento vs Recidiva

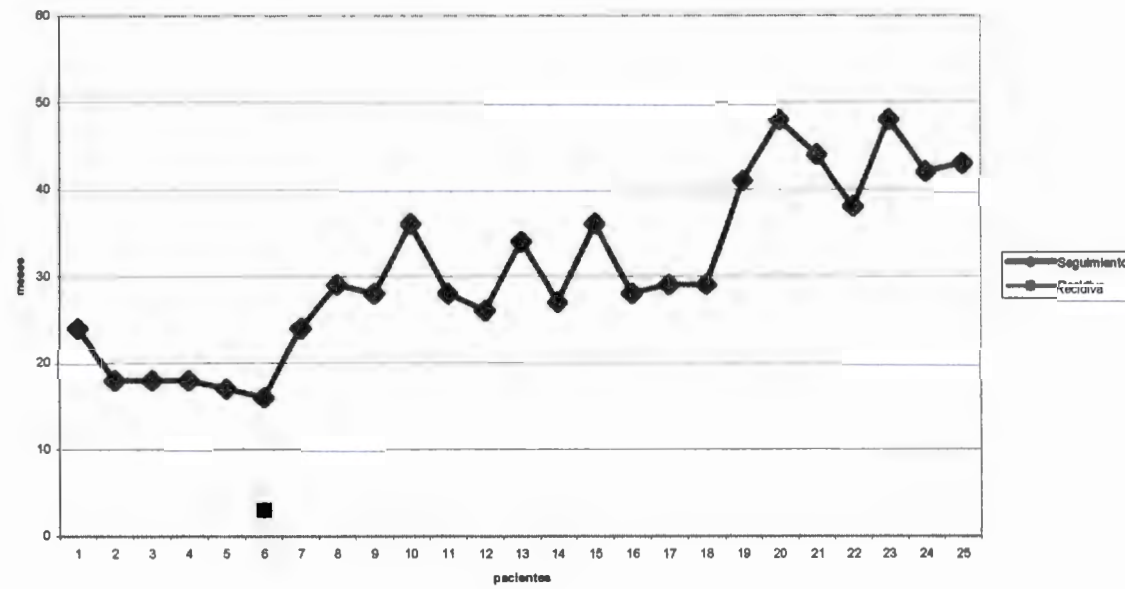
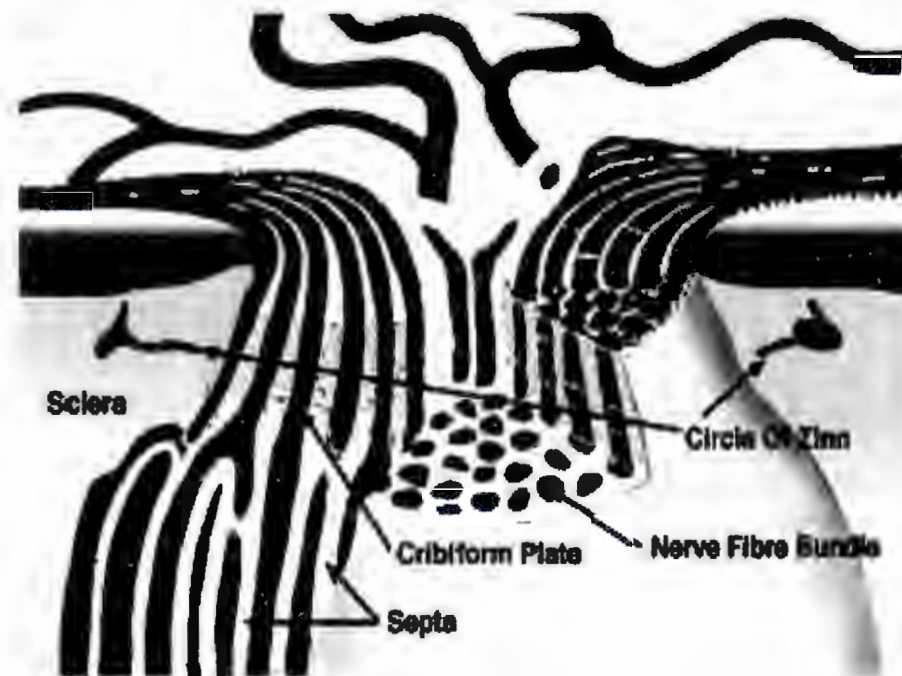
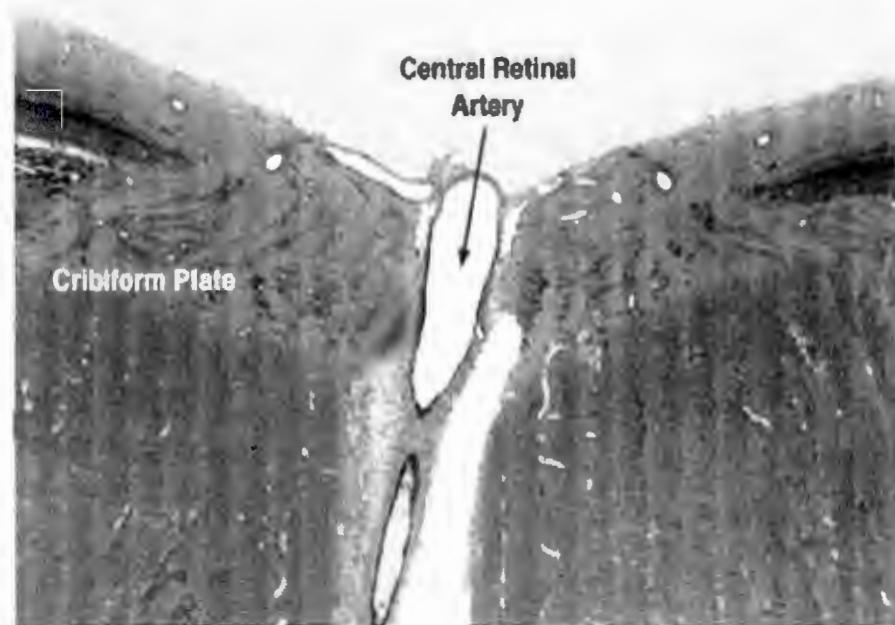


Figura no. 1



Esquema de la lámina cribosa

Figura no.2



Esquema de fotografía microscópica de la lamina cribosa y arteria central de retina

Figura no. 4

Amplificación de la fotografía anterior



Figura no. 3



Fotografía microscópica de la lámina cribosa e infiltración tumoral de la misma

