GACETA MEDICA DE MEXICO
Tomo LXXXVII Nº 9
Septiembre de 1957

RESULTADOS TERAPEUTICOS EN EL RETINOBLASTOMA AVANZADO *

Dr. Feliciano Palomino Dena y
Dra. Lucina Villegas León

I. Introducción

En trece años que lleva de fundado el Hospital Infantil de la Ciudad de México, el Departamento de Oftalmología ha recibido para su tratamiento 135 casos de retinoblastoma, de los cuales la mayor parte corresponden a estadíos avanzados (Cuadro Núm. I, Gráfica Núm. I).

CUADRO NUM. I

Tipo	*Casos*	*Porcentaje*	
I	13	9.63%	
II	13	9.63%	
III	75	55.56%	80.74%
IV	34	25.18%	
Total:	135	100.00%	

La relativa gran frecuencia de este padecimiento en este hospital, se explica porque se ha convertido en un centro de concentración de los niños enfermos de la República Mexicana, al que recurren por contar con mayores facilidades para el diagnóstico y el tratamiento.

El alto porcentaje de casos avanzados (80.74%) se debe a que llegan al hospital enfermos de las regiones más lejanas del país en los cuales el

* Leído en la sesión del 19 de junio de 1957.

padecimiento tiene largo tiempo de evolución o se reciben de otras instituciones aquellos casos en que han fracasado en su curación.

Este número tan grande de pacientes en los últimos períodos de la enfermedad, nos obligaron a investigar nuevos métodos de tratamiento, con el fin de mejorar el pronóstico. Desde febrero de 1954 hemos utilizado quimioterápicos como complemento de la curación de los casos de retinoblastoma denominados "sin esperanza".

II. Consideraciones generales

El tratamiento del retinoblastoma se ha perfeccionado en los últimos años no sólo debido a un diagnóstico más temprano sino a adelantos en su terapéutica, al precisarse las indicaciones.[1, 2] Al mejorar los resultados por la cirugía-irradiación se modificó el pronóstico, aunque las cifras de supervivencia en los casos avanzados eran muy pequeñas o casi nulas y en los tempranamente tratados el mantenimiento de una función útil no contaba.

Solamente en la primera etapa o fase endocular es donde se puede tener seguridad en la curación, pues desde la segunda, el médico tiene en la mente las posibilidades de una reproducción, ya no se diga en los últimos estadíos (III y IV) donde la reproducción y diseminación es casi la regla, siendo el pronóstico fatal, catalogándose como "casos sin esperanza".[3]

El advenimiento de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer abrió una nueva ruta [4, 5] y sugirió su aplicación en el retinoblastoma: Kupffer [6] hizo la primera comunicación en diciembre de 1953 de un paciente donde se utilizó irradiación y quimioterapia y Reese y colaboradores han estado trabajando en la combinación quimioterapia-irradiación en retinoblastoma incipiente, es decir en su fase endocular, que teóricamente a la vez que evita la extirpación del órgano enfermo, permite la función visual. Sus últimas publicaciones han sido optimistas abrigándose muchas esperanzas.[7, 8]

III. Material

Desde febrero de 1954 se ha utilizado la combinación cirugía-quimioterapia-irradiación en el tratamiento de 36 casos catalogados como sigue:

Tipo III	21 casos
Tipo IV	15 casos
Total:	36 casos

FIG. Nº 1

FIG. Nº 2

Fig. Nº 3

De acuerdo con nuestras comunicaciones de 1949, 1952, 1953 1954 y 1956 [9 a 15] desde el punto de vista clínico, catalogamos al retinoblastoma de acuerdo con el clásico esquema de Knapp, el cual tomamos como base de la indicación terapéutica, quien consideró 4 etapas: de crecimiento endocular o primera etapa (tipo I) (Fig. I); de hipertensión o glucoma secundario (tipo II) (Fig. 2); de extensión extraocular (tipo III) (Fig. 3); de diseminación a distancia (tipo IV) (Fig. 4). Esta clasificación, aunque técnicamente no es siempre exacta, es muy cómoda para etiquetar la evolución y da idea inmediata del estado clínico de la enfermedad, razones por las que la adoptamos como base en nuestra investigación.

De los 36 casos tratados, 21 correspondieron al tipo III de extensión extraocular, con invasión del tejido orbitario o cuando menos del nervio óptico o con reproducción orbitaria del tumor después de que se había hecho enucleación con resección del nervio óptico o exenteración orbitaria. 15 correspondieron al tipo IV donde además de las neoformaciones locales manifestaron generalización del tumor. En todos los casos el diagnóstico clínico fué corroborado por el histopatológico y ninguno de ellos había recibido quimioterapia.

FIG. Nº 1

IV. MÉTODO

En los 36 casos, cuya historia resumida se encuentra en el cuadro Núm. II se utilizó la combinación cirugía-quimioterapia-irradiación:

a) En todos sin excepción se hizo cirugía, enucleación con resección del nervio óptico o exenteración de la órbita.

b) La irradiación casi siempre se inició inmediatamente después de la cirugía o al tenerse el informe histopatológico.

c) Se prescribió quimioterapia como tercer paso, de preferencia al iniciarse la irradiación.

La cirugía se llevó a cabo de acuerdo con la técnica que hemos descrito en nuestros trabajos anteriores.

La irradiación se aplicó de acuerdo con las rutinas que ya hemos comunicado.[9 a 15]

La quimioterapia se aplicó utilizando nitrógeno de mostaza y sus derivados:

Nitrógeno de mostaza (N.M.)	3 casos
Trietileno-melamina (T.E.M.)	6 casos
Metil bis-(B-cloretil)-N-óxido (NMO)	27 casos
Total:	36 casos

En algunos casos, se utilizó primero el nitrógeno de mostaza (NH2 o NM) o trietileno-melamina (TEM), pero posteriormente se dieron nuevas dosis utilizando metil bis-(B-cloretil)-N-óxido (NMO).

Nitrógeno de mostaza: se administró en dosis de 0.4 mg. por Kg. de peso repartidos en un período de 8 días, utilizando la vía endovenosa.

Trietileno-melamina: se administró en dosis de 2.5 a 5 mg. diarios por vía oral en ayunas, de acuerdo con el peso del paciente, durante 3 días y dosis semanarias de sostén de 2.5 a 5 mg. de acuerdo con la evolución.[20]

Metil bis-(B-cloretil)-N-óxido: se administró a dosis de 1 mg. por Kg. de peso y por día en ayunas, durante 10 días, utilizando la vía endovenosa. Este tratamiento se repitió una, dos o tres veces de acuerdo con la evolución de la enfermedad.[19]

V. Resultados

A tres años de iniciada la investigación, se puede observar lo siguiente:

El cuadro Núm. III muestra la supervivencia y no supervivencia de los enfermos tratados.

CUADRO NUM. III

Resultado del tratamiento cirugía-irradiación-quimioterapia

Tipo	*Número*	*Supervivencia*	*No Supervivencia*
III	21	9	12
IV	15	2	13
Total:	36	11	25

De los 36 casos observados 21 correspondieron al tipo III de los cuales 9 viven y 12 se murieron. Del tipo IV, 15 recibieron el tratamiento sobreviviendo 2 y 13 no sobrevivieron (gráfica Núm. 2).

Con anterioridad, un grupo de 62 enfermos con semejantes tipos de evolución había recibido cirugía e irradiación como único tratamiento. con los resultados siguientes:

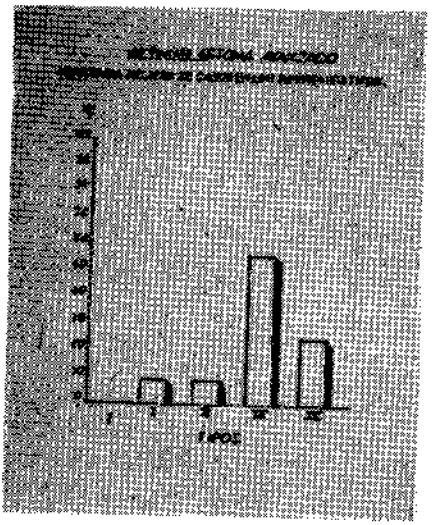
CUADRO NUM. IV

Resultado del Tratamiento Cirugía-irradiación

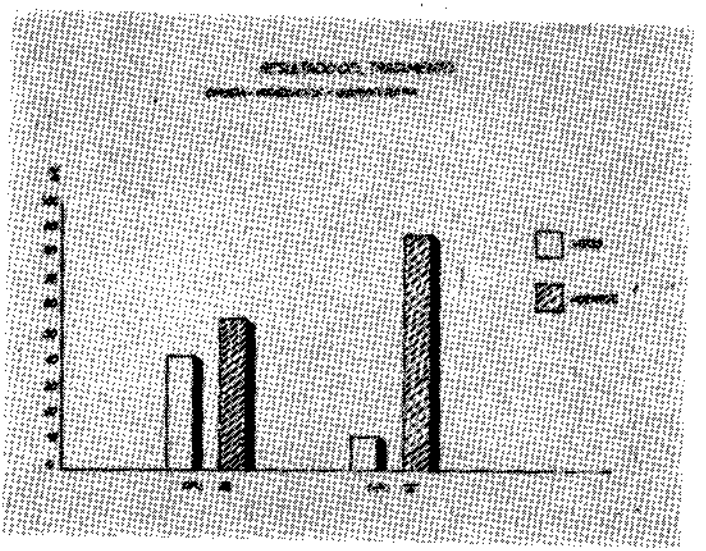
Tipo	*Número*	*Supervivencia*	*No Supervivencia*
III	47	10	37
IV	15	0	15
Total:	62	10	52

La gráfica Núm. 3, muestra en forma objetiva los resultados del cuadro.

El cuadro número V comprende los resultados de los grupos tratados y en términos generales se puede decir, que el tipo III que recibió exclusivamente cirugía-irradiación, tuvo una supervivencia relativamente menor si



GRÁFICA Nº 1



GRÁFICA Nº 2

se compara con la del grupo que fué tratado por cirugía-irradiación-quimioterapia.

El tipo IV, es el más favorecido pues de supervivencia nula en el primero de cirugía-irradiación se ha obtenido una supervivencia de dos pacientes que recibieron cirugía-irradiación-quimioterapia (Gráfica Núm. 4).

CUADRO NUM. V

	Número	*Tipo III*		*Tipo IV*	
		Supervív.	*No supervív.*	*Supervív.*	*No supervív.*
Cirugía-irradiación	62	10	37	0	15
Cirugía-irradiación quimioterapia	36	9	12	2	13

En el cuadro Núm. VI se muestra el tiempo que han sobrevivido después de aplicado el tratamiento a los pacientes del tipo III y IV.

Los del tipo III, más de la mitad fallecieron antes de los 6 meses del tratamiento, aproximadamente una tercera parte sobrevivió cerca de 1 año y una mínima parte hasta la fecha.

Los del tipo IV casi las tres cuartas partes murieron antes de cumplir los 6 meses del tratamiento, sin embargo dos supervivientes representa una supervivencia si pensamos en la gravedad de los casos, muy halagadora.

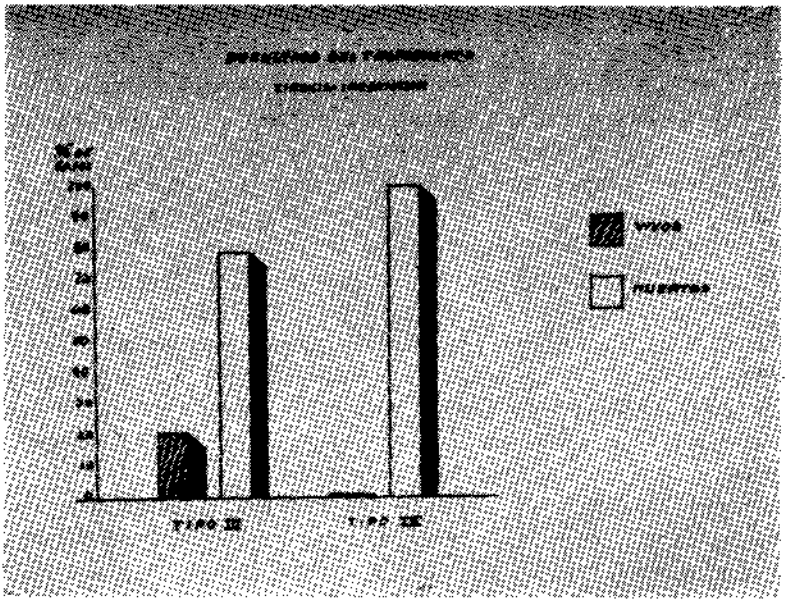
CUADRO NUM. VI

Supervivencia de 36 casos tratados por cirugía-irradiación-quimioterapia, dividida en periodos de seis meses

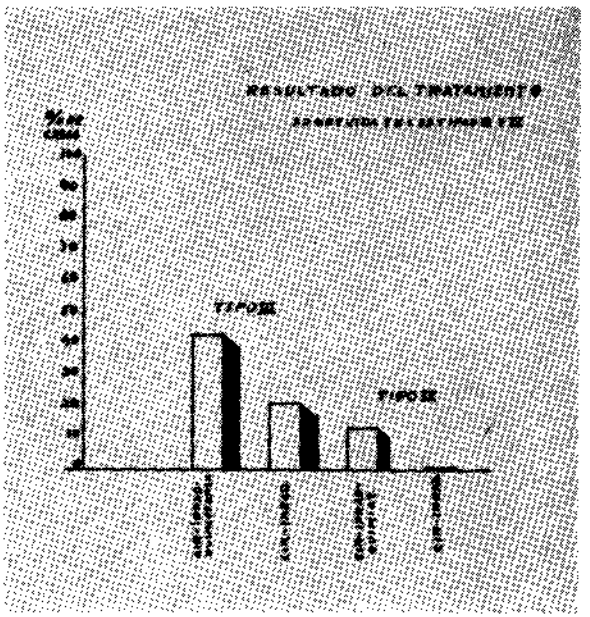
Meses	*Tipo III*	*Tipo IV*
0 a 6	11	11
6 a 12	6	3
12 a 18	1	1
18 a 24	1	..
24 a 30	..	..
30 a 36	2	..
Total:	21	15

En general se tiene la impresión que el tiempo de sobrevivencia se ha alargado, sin poderse poner en cifras, lo que requiere mayor tiempo de observación.

Por último nos parece digno de mencionar el hecho de que los pacientes en que a pesar del tratamiento no se pudo detener el curso de la enfermedad, el aspecto dramático de la generalización del cáncer se modificó, pues los signos de diseminación fueron menos aparentes siguiendo un curso más lento, indoloro, haciendo aparecer al enfermo con menor sufrimiento.



Gráfica Nº 3



Gráfica Nº 4

VI. Comentario

Los resultados descritos se obtuvieron en un pequeño grupo de enfermos que fueron sometidos a tratamiento combinado de cirugía-irradiación-quimioterapia. Aunque la supervivencia no es muy grande, sí es de tomarse en cuenta si se medita que se refiere a enfermos tratados en períodos muy avanzados de la enfermedad, en donde su curación se consideraba imposible y era mortal de necesidad.

La revisión de la bibliografía reciente señala el alcance terapéutico, muy limitado hasta el momento, de la quimioterapia en el cáncer. Por otro lado, desde hace tiempo se conoce el efecto concreto de la cirugía y de la irradiación. El objeto de la investigación no fué por lo tanto, saber la acción de una droga, sino el de mejorar los resultados del tratamiento al combinar varios agentes terapéuticos buscando su acción sinérgica, de acuerdo con las ideas de algunos investigadores.[4, 8]

El fin que persigue la cirugía es la curación, al extirpar en forma radical un cáncer, pero en el retinoblastoma en realidad sólo alcanza su objeto en las etapas iniciales, es decir, cuando está confinado dentro del ojo, después, se ve nulificada su acción al no poder precisar con seguridad hasta dónde ha llegado la invasión de células cancerosas y en este caso, su papel se reduce exclusivamente a facilitar la acción de otros agentes terapéuticos al quitar parcialmente tejidos enfermos, remover los que interfieren para una acción directa y mejor aprovechada, o bien disminuir la acción de agentes agresivos y no completamente inocuos.

El retinoblastoma es un tumor medianamente radiosensible que puede ser esterilizado por una dosis de irradiación bien tolerada por la piel, tejido subcutáneo, huesos, nervios y aún por la retina misma, ya que son tejidos bastante radio-resistentes.[13] Sin embargo, muchas veces se dificulta la irradiación por la gran superficie a tratar o por la profundidad a que se encuentran los nidos de células enfermas, protegidas en parte por tejido fibroso de cicatrización. Este es el caso del retinoblastoma que ha llegado a la III etapa, extendiéndose fuera del ojo, invadiendo los tejidos vecinos y todo el contenido de la órbita o al de las reproducciones orbitarias.

El problema del retinoblastoma que ha llegado a su etapa final de generalización, es más arduo, ya que los procesos metastásicos tienen una radiosensibilidad menor al del tumor primario y ameritan dosis mayores que dan lugar a severas lesiones esqueléticas o de partes blandas y necesitan campos múltiples.[13]

Ultimamente la investigación en el problema del cáncer se ha dirigido a buscar nuevos métodos de tratamiento. Los trabajos experimentales de

Gillette y Bodenstein[3] señalaron que el nitrógeno de mostaza y sus derivados podían tener un efecto específico sobre las células proliferantes. Posteriormente otros autores idearon la combinación de irradiación y quimioterapia indicando que el efecto de esos agentes se verifica en diferentes puntos de los cromosomas de los núcleos celulares, pensando así en una acción sinérgica.[7, 8]

Estos agentes químicos usados por vía sistémica, tienen cierta selectividad de localización aprovechando la mayor sensibilidad de las células carcinomatosas al poder destructor de esas drogas y su acción parece ser el resultado de la transformación del agente en el organismo, obrando así sobre las proteínas celulares y sistemas enzimáticos, de manera que se inhiben y se producen alteraciones citológicas que traerán como consecuencia la muerte celular (Goldberg y Schoenbach, Timmes, Haddow). Sin embargo, su mecanismo íntimo aún es objeto de especulaciones y la última palabra será el resultado de mayores investigaciones. Por lo que sí es un hecho ya aceptado, es su utilidad en el tratamiento de cierta clase de tumores.[16, 17]

Lo único que dificulta, según algunos autores, el empleo de la combinación cirugía-irradiación-quimioterapia es su acción definida sobre la hematopoyesis[18] produciendo depresión medular que se manifiesta por leucopenia, eritropenia y trombocitopenia. Es necesario vigilar esta complicación por medio de repetidas biometrías hemáticas e inclusive mielogramas. En nuestros casos los exámenes hematológicos fueron obligados, verificándolos al iniciar la medicación, repitiéndolos a la mitad y al terminarla. En nuestra investigación, los signos de ataque al sistema hematopoyético fueron discretos y en rara ocasión hubo necesidad de suspender un tratamiento.

Los primeros casos fueron tratados con nitrógeno de mostaza substituyéndose esta droga por trietileno-melamina al ver la ventaja de poder suministrarla por vía oral, de acción menos brusca, mejor tolerada por el pequeño paciente, de más fácil manejo y con menos efectos secundarios. Esta fué substituída a su vez por metil bis-(B cloretil)-N-óxido (NMO), derivado oxidado de la mostaza nitrogenada por parecernos mayores sus ventajas para eliminar efectos no deseables (depresión medular, transtornos gástricos, generales, etc.[19]

VII. Resumen:

El tratamiento del retinoblastoma se ha perfeccionado en los últimos años por medio de la cirugía e irradiación aplicadas con oportunidad. Sin

embargo las cifras de supervivencia en los casos avanzados eran casi nulas y en los tempranamente tratados, la función visual irremisiblemente se perdía. El uso de quimioterápicos en el tratamiento del cáncer, estimuló su aplicación en el retinoblastoma, apareciendo comunicaciones que informan de sus buenos resultados en el retinoblastoma en su principio, obteniéndose curación a la vez que conservación de función visual útil. Pero, hasta ahora, no se ha informado sobre resultados en el tratamiento de los casos avanzados, de los denominados "sin esperanza" o mortales de necesidad: la III y IV etapa, de extensión ocular o generalización.

Se presenta la observación llevada a cabo en 36 casos de retinoblastoma avanzado de los tipos de evolución clínica III y IV, hospitalizados en el Departamento de Oftalmología del Hospital Infantil de la Ciudad de México, donde se utilizó cirugía, irradiación y quimioterápicos; éstos últimos comprendieron nitrógeno de mostaza, trietileno-melamina y metil bis-(B-cloretil)-N-óxido, según técnica y dosis que se describen.

Debido a que el grupo observado es muy pequeño para poder obtener cifras estadísticamente significativas, no se presentan conclusiones y sólo se relatan en forma escueta los hechos observados por creer que puedan tener alguna importancia ,haciéndolo así en forma preliminar en espera de tener mayor número de casos que puedan permitir una evaluación.

REFERENCIAS

1 *Martin H. E., Reese A. B.* Treatment of retinoblastoma (retinal glioma) by a combination of surgery and radiation. Arch. Ophth. 27:40, 1942.
2 *Reese, Merrian, Martin.* Treatment of bilateral retinoblastoma by irradiation and surgery. Am. J. Ophth. 32:175, 1949.
3 *Hyman and Reese.* Combination Therapy of retinoblastoma with triethylene melamine and radiotherapy. J. A. M. A., 162:1368, 1956.
4 *Gillete and Bodenstein.* Specific developmental inhibitions produced in amphibian embryos by a nitrogen mustard compound. J. Exper. Zool. 103:1. 1946.
5 *Karnofsky D. A., Burchenal J. H.* Present status of clinical cancer chemotherapy. Am. J. Med. 8:767, 1950.
6 *Kupfer C.* Retinoblastoma treated with Nitrogen Mustard. Am. J. Ophth. 36:1721, 1953.
7 *Reese, Hyman, Merriman, Forrest.* The treatment of retinoblastoma by radiation and triethylene melamine (TEM). Acta XVII Concilium Ophthalmologicum. 1954, 2:672, University of Toronto Press, 1955.
8 *Reese, Hyman, Merriam, Forrest and Kligerman.* Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylene melamine. Arch. Ophth., 53:505, 1955.
9 *Palomino, Salas, Vargas.* Retinoblastoma. I Congreso Mexicano de Oftalmología, México enero de 1949.
10 *Palomino, Villegas y Murillo.* Retinoblastoma. Memorias del IV Congreso Panamericano de Oftalmología. 3:2114, México, 1952.

11 *Palomino Feliciano.* Retinoblastoma. Gaceta Médica de México. 82:219. mayo-junio 1952.
12 *Palomino, Villegas y Murillo.* El Problema del Retinoblastoma. Boletín Médico del Hospital Infantil. 10:258, mayo-junio, 1953.
13 *Palomino Feliciano.* Tratamiento del Retinoblastoma (Cáncer de la retina). Memorias del XX aniversario de la fundación de la Academia Mexicana de Cirugía. México, 1953.
14 *Palomino, Villegas, Murillo, Silva, Salas y Vargas.* Estado actual del problema del Retinoblastoma. Anales de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. 27:117. octubre-diciembre, 1954.
15 *Palomino F. y Villegas L.* Evaluación del tratamiento por irradiación y quimioterapia del retinoblastoma avanzado. III Congreso Mexicano de Oftalmología, 1956 (por publicarse).
16 *Goldberg and Schoenbach.* Biological and antineoplastic properties of 3 Triazine Derivatives. Cancer. 4:1125, 1951.
17 *Haddow A.* Chemical and genetic mechanisms of carcinogenesis in physiopathology of cancer. Homburger and Fishman, New York, 1953.
18 *Aguirre A., Silva M.* Resultados terapéuticos con el ácido N. N.-di (2-cloretil)-p-aminofenil-butírico (CB1348) en algunos tumores malignos de la infancia. Publ. de la Asoc. de Invest. Pediátrica. 1:315, marzo 1956.
19 *Hamaguchi, Iwwai, Shimoda.* Clinical Studies on cancer chemotherapy with nitrogen mustard N-oxide. J. Japan Med. Ass.. 29:635, 1953.
20 *Karnofsky D. A., Burchenal J. H.* Present status of clinical cancer chemotherapy. Am. J. Med. 8:767. 1950.