

TRATAMIENTO DEL RETINOBLASTOMA EN PRIMERA ETAPA
(ENDOCULAR)*

COMUNICACION PRELIMINAR

DR. FELICIANO PALOMINO DENA **

I

En 1958 se presentaron los resultados del tratamiento con irradiación y quimioterapia en los casos avanzados de retinoblastoma (3ª y 4ª etapas).¹ Ahora se exponen los resultados del mismo tratamiento en el retinoblastoma en su principio (1ª etapa).

La investigación presentada en 1958 fue dirigida para obtener mejoría en la supervivencia de los casos llamados sin esperanza, en donde se utilizó quimioterapia, además de la irradiación, ya que ésta sólo podría obrar sobre localizaciones y no sobre la generalización del tumor.

En esta comunicación se refieren los resultados que se obtienen, en aquellos enfermos donde es posible curar y, a la vez, conservar una función visual útil (retinoblastoma en su principio), así como la experiencia que pueda permitir al oftalmólogo resolver uno de los problemas más difíciles, el del retinoblastoma bilateral, fuente de gran trauma emocional para el médico y de tragedia para los familiares del pequeño paciente al plantearse la imperiosa necesidad de quitar los dos ojos para salvar la vida.

Hasta hace pocos años el diagnóstico de retinoblastoma aún en su etapa más temprana, exigía la enucleación inmediata del ojo enfermo. Con los trabajos de Martin y Reese,² Weve,³ Stallard,⁴ etc., se aconsejó un tratamiento conservador por medio de irradiaciones mediante rayos X, diatermocoagulación o de irradiación

* Leído en la sesión del 9 de septiembre de 1959.

** Del Departamento de Oftalmología. Hospital Infantil de México. En colaboración con el Dr. Renán Murillo.

ción por radium, pero solamente en tumores muy en su principio y que llenaran ciertas condiciones de extensión, profundidad y localización.

Estas ideas significaron un gran adelanto puesto que permitieron obtener un pequeño porcentaje de curaciones sin sacrificar el ojo. Pero sus indicaciones eran muy limitadas y lo que es peor, la curación a veces no era definitiva, porque el tumor en algunas ocasiones daba muestras de actividad y hacía que el problema permaneciera latente, obligándose a tener que extirpar el ojo por no poder detener la enfermedad.

El uso de quimioterápicos en el tratamiento del cáncer sugirió nuevas ideas: Kupfer⁵ las aplicó en el retinoblastoma y Reese y colaboradores^{6, 7} han investigado sobre el tratamiento combinado, irradiación-quimioterapia, en las formas incipientes y de sus resultados se han obtenido conclusiones que son la base de este trabajo.

Se presentan cinco resúmenes clínicos de los cuales se hacen algunos comentarios.

II

Caso N° 1: C. M. M. Registro de Hospital 228737, edad: nueve meses. Ingresó al Departamento de Oftalmología el 8 de abril de 1957 y se hizo diagnóstico de retinoblastoma bilateral, en el ojo derecho en 2ª etapa, en el ojo izquierdo en 1ª etapa. En tales condiciones fue necesaria la enucleación del ojo derecho con resección de la porción orbitaria del nervio óptico.

En el ojo izquierdo se encontró retinoblastoma endocular manifestado por tumoración situada a cuatro diámetros papilares del disco en dirección de las dos, de color blanco, de forma redonda, de cinco milímetros de diámetro, de bordes bien definidos, que se proyectaba un milímetro sobre la retina (Fig. 1). Se planeó tratamiento conservador por medio de quimioterapia e irradiación: se utilizó Metil bis (B-cloretil) N-Oxido, por vía intravenosa, un décimo de miligramo por kilo de peso diariamente en ayunas durante 10 días. Se inició programa de irradiación en tres campos: orbitario derecho, nasal izquierdo y temporal izquierdo, 350 r por campo, aplicación diaria, pero alternando los campos hasta una dosis total de 5,250 r. Al terminar el programa, se encontró la tumoración aplanada, limitada su extensión, con placas de calcio en su superficie y con menos vasos de neoformación. Se pensó que el tumor estaba en pleno proceso de regresión dándose de alta para continuar su observación como externo. (Junio de 1957.)

En el examen efectuado tres meses después (Sept. de 1957) se encontraron signos de nueva actividad: mayor densidad del tumor sin disminuir su extensión y vasos en su superficie. Se observó una nueva tumoración en el cuadrante nasal inferior entre las 7 y las 8, a 3 diámetros papilares del disco, ovalado, de 3 mm. en su diámetro mayor (Fig. 1). Se creyó conveniente volver a hospita-

lizar para nueva quimioterapia e irradiación: se aplicó T.E.M. por vía intracarotídea a la dosis de un décimo de miligramo por kilo de peso en una sola aplicación y se inició irradiación en dos campos temporal y supraorbitario, 300 r por campo, 15 veces.

En el examen efectuado el 14 de noviembre de 1957 se encontró que el tumor situado en el cuadrante temporal superior se había reducido en extensión y profundidad con zonas de distinta densidad, en proceso de fragmentación y placas de calcio en su superficie. La situada en el cuadrante nasal inferior había desaparecido dejando solamente pigmentación y mínimas placas de calcio.

Exámenes posteriores mostraron signos de regresión: el efectuado el 30 de enero de 1959 señaló ausencia de tumor y solamente placas de calcio de color

CASO NUM. 1

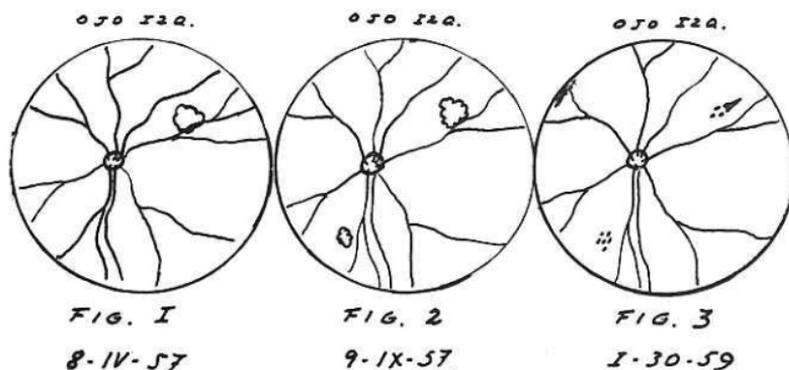


FIG. 1

blanco brillante bien definidas, que destacan sobre un fondo pigmentado oscuro en el cuadrante temporal superior y solamente cambios de pigmentación en el cuadrante nasal inferior (Fig. 1). Aspecto que se ha conservado hasta el último examen efectuado el 31 de julio de 1959.

CASO N° 2. M. S. G. Reg. de Hospital 242913, edad: un año siete meses. Retinoblastoma bilateral, en el ojo derecho en tercera etapa y en el ojo izquierdo en primera etapa, por lo que se hizo enucleación y resección del nervio del ojo derecho (Nov. 25 de 1958). El examen histopatológico confirmó el diagnóstico clínico del ojo derecho al encontrar la retina totalmente destruida, la coroides invadida por el tumor, la esclerótica y el nervio óptico infiltrados por células neoplásicas.

En el ojo izquierdo se encontró en la porción inferior de la retina entre las cinco y las siete un tumor irregularmente ovalado, de cuatro y medio mm. de extensión en su diámetro mayor, situado a dos diámetros papilares del disco que

se proyectaba dos tercios de mm. sobre la retina subyacente, con vasos de neoformación en su superficie y pequeños fragmentos del tumor que se desplazaban libremente en el vítreo (Fig. 2). Se aplicó T.E.M. por vía intracarotídea a dosis de un décimo de miligramo por kilo de peso y se inició programa de irradiación en tres campos, orbitario anterior derecho, temporal izquierdo y nasal izquierdo, 400 r. por campo 15 veces, en total 6,000 r. Al terminar este programa se hizo un examen y se encontró menor proyección y extensión, con zonas de distinta densidad y numerosas placas de calcio en su superficie, sin vasos de neoformación, aspecto que correspondió a franca detención y regresión del tumor (31 de enero de 1959) (Fig. 2). En el último examen efectuado seis meses después (VIII-59) los signos de regresión se acentuaron quedando solamente pequeños fragmentos aislados en medio de placas de calcio y acúmulos de pigmento.

CASO NUM. 2

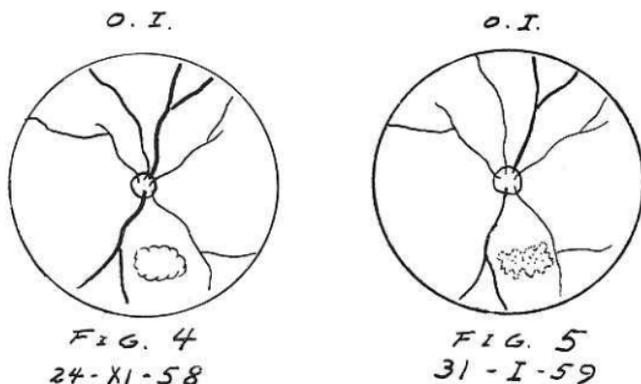


FIG. 2

CASO N° 3. V. G. H. J. Reg. de Hospital 229931, edad: cuatro años cuatro meses. Fue examinado por primera vez en mayo de 1957 diagnosticándose retinoblastoma en ojo derecho en tercera etapa por lo que se enucleó el ojo y se resecó la porción orbitaria del nervio. El diagnóstico fue confirmado por el estudio histopatológico. Se aplicó Metil bis (B-cloretil) N-Oxido, un décimo de miligramo por kilo de peso durante 10 días por vía endovenosa y se inició irradiación aplicándose 300 r. diariamente durante 15 días, 4,500 r. en total. Se observó periódicamente y, en febrero de 1958, se descubrió en el ojo izquierdo un tumor situado en el cuadrante temporal inferior a 3 mm. del disco, de aspecto blanco sucio, irregularmente oval, de 3 mm. de diámetro, aproximadamente, situado entre las V y las VI, que se proyectaba un mm., con bordes mal definidos, sin placas de calcio en su superficie (Fig. 3). Se planeó trata-

miento conservador por medio de quimioterapia e irradiación, se inyectó T.E.M. por vía intracarotídea, a la dosis de un décimo de miligramo por kilo de peso, una sola vez. Se inició irradiación en dos campos, trasnasal y temporal, 350 r. por campo 15 veces en cada uno (5,250 r.).

En el examen efectuado en abril 26 de 1958, el tumor se había aplanado por completo, limitándose, con gran cantidad de pigmento a su alrededor. Posteriores exámenes mostraron la acentuación de los signos de regresión, y en el último examen efectuado el 25 de agosto de 1959, se encontraron solamente algunas pequeñas placas de calcio sobre un fondo gris (Fig. 3).

CASO NUM. 3

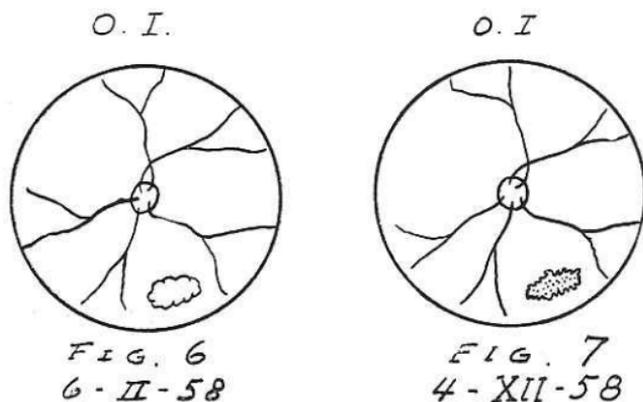


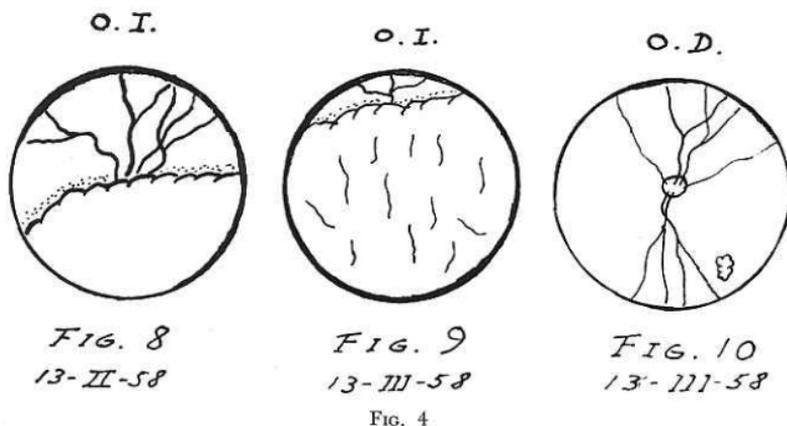
FIG. 3

CASO N° 4. A. R. M. E. Reg. de Hospital 241697, edad dos años. Fue examinado por primera vez el 13 de febrero de 1958 diagnosticándose retinoblastoma en el ojo izquierdo, en primera etapa, que ocupaba más de la mitad de la retina extendiéndose desde las tres hasta las ocho, que alcanzaba a cubrir la papila; de color blanco sucio, de dos mm. de proyección (Fig. 4). Se ordenó tratamiento conservador por quimioterapia e irradiación: se aplicó T. E. M. por vía intracarotídea, a la dosis de un décimo de miligramo por kilo de peso una sola vez y se inició irradiación en dos campos, 300 r por campo 10 veces.

En el examen efectuado un mes después, la tumoración había aumentado, y la retina aparecía proyectada en casi toda su extensión con numerosos vasos en su superficie y pequeñas hemorragias (Fig. 4). En el mismo examen se descubrió en el ojo derecho un pequeño tumor de forma ovoide entre las cuatro y las cinco, a cuatro diámetros papilares del disco (Fig. 4) por lo que se añadió un campo más de irradiación sobre el ojo derecho con los mismos factores.

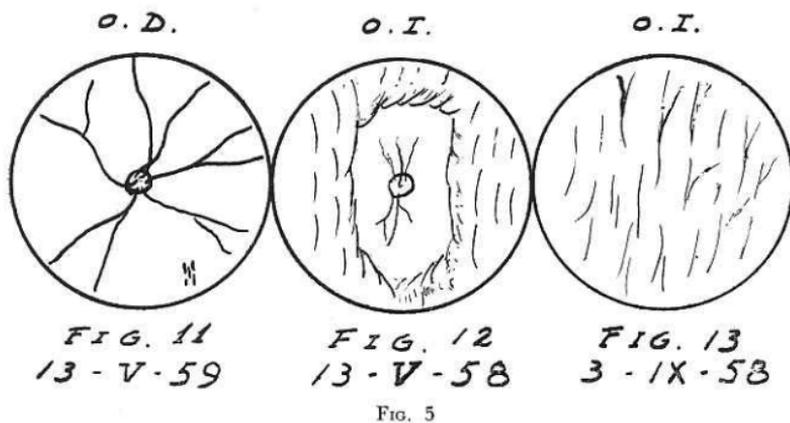
Dos meses después fue dado de alta. En el ojo derecho la tumoración desapareció y solamente quedaron cambios de pigmentación (Fig. 5). En el ojo izquierdo se había reaplicado la retina y solamente en la extrema periferia se encontraba aún proyectada, siendo visible ya la papila (Fig. 5).

CASO NUM. 4



En septiembre 3 de 1958 se apreció que mientras la tumoración en el ojo derecho había desaparecido por completo y en su lugar había solamente cambios de pigmentación, en el izquierdo el tumor había crecido y ocupaba

CASO NUM. 4



toda la retina proyectándola (Fig. 5), por lo que se decidió hacer enucleación del ojo con resección de la porción orbitaria del nervio. El estudio histopatológico confirmó el diagnóstico clínico, pero mostró que el tumor estaba limitado al globo, sin invasión de sus cubiertas ni extensión al nervio óptico. No se consideró necesario dar mayor tratamiento. En el último examen efectuado el 23 de junio de 1959, no se observó tumoración en ojo derecho, solamente los cambios de pigmentación. En la órbita izquierda no había signos de reproducción.

CASO N° 5. G. C. E. Registro de Hospital 250515, edad seis meses. Observado por primera vez el 18-XII-58 se encontró retinoblastoma en el ojo derecho y en primera etapa, manifestado por dos tumoraciones: una situada en el cuadrante temporal superior de la retina a tres diámetros papilares del disco entre las 10 y las 11, irregularmente circular, bien limitada, de cuatro

CASO NUM. 5

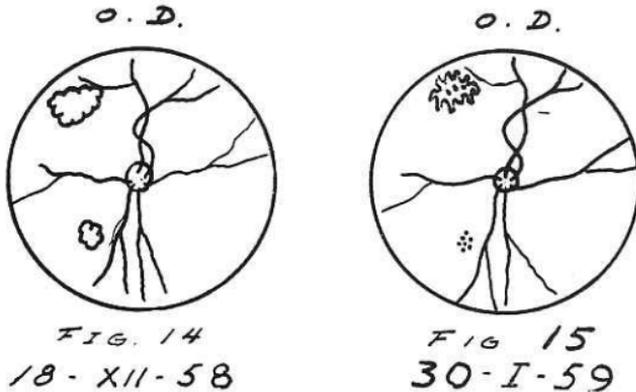


FIG. 6

y medio milímetros de diámetro aproximadamente, de tres mm. de proyección, con vasos en su superficie. Otra en el cuadrante temporal inferior entre las siete y las ocho, a dos diámetros papilares del disco, de tres mm. de extensión en su diámetro mayor, proyectada tres milímetros (Fig. 6). Se aplicó T. E. M. intracarotídeo a la dosis de un décimo de miligramo por kilo de peso, una sola vez, y se inició la irradiación en tres campos, 300 r. por campo, 15 veces en cada uno. Desde el examen efectuado tres semanas después (9-I-59), se vio que la tumoración inferior había regresado hasta el grado de encontrarse solamente placas de calcio y acúmulos de pigmento en el sitio donde se describió. El tumor superior estaba bien limitado, aplanado, con zonas de distinta densidad que anunciaban su fragmentación indicando clara regresión.

El examen efectuado el 30 de enero de 1959 mostró que el tumor inferior había desaparecido para dejar solamente cambios en la pigmentación y placas de calcio. El superior aún era aparente con bordes bien limitados, muy irregulares, con zonas de distinta proyección (Fig. 6).

En un nuevo examen efectuado en junio de 1959, en el ojo derecho se encontró que la tumoración residual había desaparecido y en su lugar había numerosas placas de calcio que se destacaban en un fondo oscuro fuertemente pigmentado. El tumor del cuadrante temporal inferior no había dejado huella. El examen de fondo del ojo izquierdo encontró un pequeño tumor entre las siete y las ocho, a tres diámetros papilares del disco, más o menos circular, de tres milímetros de extensión y un milímetro de proyección, por lo que se inició nuevo tratamiento con T. E. M. por vía intracarotídea, a las dosis usuales, e irradiación en 2 campos aplicándose 350 r. por campo durante 15 sesiones.

MÉTODO

En todos los enfermos correspondientes a los resúmenes clínicos presentados se siguió un mismo criterio diagnóstico y terapéutico: la identificación y clasificación del tumor se hizo de acuerdo con el criterio que hemos sustentado en las comunicaciones de 1949, 1952, 1953, 1954 y 1956, al catalogar la evolución del retinoblastoma en cuatro etapas, base para el criterio terapéutico.^{8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}

Los cinco resúmenes clínicos corresponden a retinoblastoma bilateral. En cuatro se hizo enucleación del ojo más afectado y resección de la porción orbitaria del nervio óptico además del tratamiento conservador en el ojo compañero. Las normas de este tratamiento fueron semejantes en los cinco casos: se aplicó a retinoblastoma endocular, que ocupaba a menos del 50% de la retina y una densidad menor de 3 mm.; le fue inyectado Triethyleno Melamina (T. E. M.) preparado para vía parenteral y suministrado para investigación por la casa Lederle de Nueva York, en proporción de un décimo de miligramo por kilo de peso en una sola inyección por vía intracarotídea. El mismo día se inició la irradiación acorde con la situación, extensión y profundidad del tumor, según el criterio descrito en trabajos anteriores, y se suministraron dosis que fluctuaron entre 3,000 y 6,000 r. por campo, cuya elección y número decidieron las características del tumor.

La inyección intracarotídea se hizo según la técnica del Servicio de Neurocirugía del Hospital, que tiene la ventaja de hacer la inyección a través de la piel, lo que elimina la necesidad de diseccionar la arteria, que significa una intervención quirúrgica, aunque sea pequeña.¹⁵

COMENTARIO

De la observación de los resúmenes clínicos se desprende que, hasta ahora, se han obtenido buenos resultados con el tratamiento combinado de la irradiación y quimioterapia, al evitar la enucleación de un ojo con un tumor incipiente, conservar la función visual y dejar de ser una amenaza para la vida.

En general, los tumores desaparecieron dejando sólo cambios de pigmentación y algunas placas de calcio que señalan el sitio donde estuvo el tumor.

En varios casos hubo necesidad de repetir el tratamiento por la aparición de nuevos focos en el mismo ojo o en el ojo conservado (Casos 1, 3, 4 y 5), los cuales siguieron la misma evolución que los primeros.

En todos ellos se hicieron evidentes los signos de la detención y regresión, como son la disminución en la extensión y densidad, irregularidad de sus límites y superficie de aspecto granujiento, enjutmiento y, finalmente, fragmentación con cambios de pigmentación en su alrededor, ausencia de vasos de neoforación y gran número de placas de calcio en su superficie.

Al principio del tratamiento y en los casos 1 y 3 se utilizó como radiomimético Metil bis (B-cloretíl) N-Oxido pero debido a que en el caso N° 1, cuatro meses después se observaron nuevas muestras de actividad, se empleó T. E. M. En el caso N° 3 el retinoblastoma en tercera etapa de ojo derecho fue operado, se irradió y se aplicó Metil bis (B-cloretíl) N-Oxido; posteriormente a los nueve meses, al hacer su aparición un nuevo retinoblastoma en el ojo izquierdo, se inyectó T. E. M.

El del caso N° 4, un retinoblastoma bilateral, en un principio se hizo tratamiento conservador de ambos ojos con T. E. M. e irradiación, y se obtuvo detención aparente del tumor en un ojo y desaparición en el otro; sin embargo, siete meses después el tumor residual no solamente dio muestras de actividad, sino que creció rápidamente invadiendo toda la retina por lo que ante la amenaza hubo necesidad de enuclear el ojo.

En los casos números 4 y 5 uno de los tumores desaparecieron completamente sin dejar huella. Como se comprende, la función visual permanecerá casi indemne al no quedar casi secuelas de la neoplasia.

El tiempo transcurrido, del tratamiento al último examen, en los casos que se presentan varía de 9 a 28 meses (Cuadro I).

En la comunicación sobre los resultados terapéuticos en el retinoblastoma avanzado con irradiación y quimioterapia, se expusieron las bases de este tratamiento, de acuerdo con las investigaciones de Guillette y Bodenstein,¹⁶ Goldberg y Schoenbach,¹⁷ Timmes, Haddow,¹⁸ Karnofsky y Buchernal¹⁹ y los trabajos experimentales de Reese y colaboradores. Los resultados que se expresan en esta comunicación preliminar confirman las conclusiones de Reese, Hyman, Tapley y Forest²⁰ de la posibilidad de que esta combinación terapéutica, puede

curar el cáncer de la retina sin una cirugía mutilante, dejando los ojos en su sitio con función más o menos normal, siempre que se llenen ciertos requisitos. Sin embargo difieren un poco, porque Reese utiliza el T. E. M. por vía intramuscular y solamente en ciertos casos intraarterial y en los enfermos presentados usamos sistemáticamente la vía intracarotídea, de acuerdo con las ideas

CUADRO I

Ident.	Edad	Diagnóstico	Tratamiento		
			C	Q	I
1 C.M.M. 228737	9/12	R. Bilat. O.D.: II (IV-57) O.I.: I (IV-57)	Enuc. c. resec. n. o. (IV-57)	M.N.O. (IV-57) TEM (IX-57)	5,250 r. 4,500 r.
Resultado: En O.I. esterilización del tumor, queda calcio y pigmento.					
2 M.S.G.	19/12	R. Bilat. O.D.: III et. O.I.: I (XI-58)	Enuc. c. resec. n. o. (XI-58)	TEM (XI-58)	6,000 r.
Resultado: Desintegración y regresión del tumor, con calcio y pigmento.					
3 V.G.H.J. 229931	4 a. 4/12	R. Bilat. O.D.: III (V-57) O.I.: I (II-58)	Enuc. c. resec. n. o. (V-57)	M.N.O. (V-57) TEM (II-58)	4,500 r. 5,250 r.
Resultado: Desaparición del tumor, pocas placas de calcio y pigmento.					
4 A.R.M.E. 241697	2 a.	R. Bilat. O.I.: I (II-58) O.D.: I (III-58)	Enuc. c. resec. n. o. en O.I. (XI-58)	TEM (II-58)	4,500 r. 4,500 r.
Resultado: Desaparición del tumor O.D., poco pigmento.					
5 G.C.E. 250515	6/12	R. Unilat. O.D.: I (XII-58)		TEM (XII-58)	4,500 r.
Resultado: Desaparición de un tumor dejando placas de calcio y pigmento, desintegración y regresión del otro.					

de Klopp²¹ y Sullivan,²² para obtener un nivel terapéutico mayor que el obtenido por vía oral o intramuscular y en especial por la acción regional que puede alcanzarse de acuerdo con la anatomía e irrigación de la retina. Por otro lado, al eliminarse los efectos secundarios de la forma oral que modificaban la absorción y, por lo tanto, la exactitud de la dosificación, se puede estar seguro de la cuantificación de la droga suministrada para obtener el efecto deseado. A esto

hay que agregar que la medicación por vía carotídea ha sido facilitada por la técnica que se emplea, transcutánea, que evita la operación de tener que disecar el vaso. La técnica no es difícil sino fácilmente accesible al médico con un poco de entrenamiento.

En nuestro pequeño número de enfermos la droga fue bien tolerada, sin grandes efectos secundarios que obligara a medicación coadyuvante, a pesar de que en todos se utilizó el patrón de 0.1 miligramo por kilo de peso no hubo signos de ataque muy profundo al sistema hematopoyético, aunque en todos se obtuvo una buena respuesta terapéutica, manifestada por la depresión medular con leucopenia y plaquetopenia inmediatas. De todas maneras es necesario tener muy en cuenta la toxicidad de la droga y la necesidad de realizar exámenes hematológicos de vigilancia.

RESUMEN

Se han presentado síntesis clínicas de enfermos con retinoblastoma en su principio, los que se han tratado conservadoramente, con irradiación y quimioterapia.

Los resultados confirman los de otros autores, de que es posible esterilizar un cáncer en la retina y dejar el ojo en su sitio, siempre que se reúnan ciertos requisitos.

En nuestros casos se ha preservado la visión y además, se presenta la solución a un problema médico al no permitir ejecutar el tratamiento mutilante, fuente de gran trauma emocional, al quitar de inmediato los dos ojos, sino sustituir con una terapéutica cuyos resultados podrán seguirse paso a paso, permitiendo un gran margen de seguridad, para hacer tratamiento quirúrgico radical, al ver que la enfermedad no ha podido detenerse con esta medicación.

Por las peculiaridades tan especiales de la histología del ojo, que permiten la visión directa de las lesiones y seguir paso a paso su evolución, se puede intentar con seguridad este tipo de tratamiento sin poner en peligro la vida del paciente.

Desde luego que este número tan corto de enfermos, y el tiempo de observación no permiten hacer conclusiones estadísticamente significativas; sin embargo, nos ha parecido interesante describir los primeros resultados porque pueden ser fuente de nuevas ideas para la investigación y experimentación, o tener posibilidades de aplicación práctica.

REFERENCIAS

1. Palomino, D. F., y Villegas, L.: *Resultados terapéuticos en el retinoblastoma avanzado*, Gaceta Médica de México, 87: 645, 1957.
2. Martin, H., Reese, A. B.: *Treatment of Retinoblastoma by a combination of surgery and radiation*. Arch. Ophth. 27: 40, 1942.

3. Weve, H.: *Electrocoagulation and use of diathermy in Ophthalmology*. Abstracted. Am. J. of Ophth. 18: 575, 1935.
4. Stallard, H. B.: *Comparative value of radium and deep X-Rays in the treatment of Retinoblastoma*. Brit. J. Ophth., 36: 313, 1952.
5. Kupfer, C.: *Retinoblastoma treated with Nitrogen Mustard*. Am. J. Ophth., 36: 1721, 1953.
6. 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.
7. Reese, Hyman, Merriman, Forrest and Kligerman: *Treatment of Retinoblastoma by radiation and triethylene melamine*. Arch. Ophth. 53: 505, 1955.
8. Palomino, Salas y Vargas: *Retinoblastoma*. I Congreso Mexicano de Oftalmología, México, enero de 1949.
9. Palomino, Villegas y Murillo: *Retinoblastoma*. Memorias del IV Congreso Panamericano de Oftalmología. 3: 2114, México, 1952.
10. Palomino, F.: *Retinoblastoma*. Gaceta Médica de México, 82: 219, mayo-junio, 1952.
11. Palomino, Villegas y Murillo: *El problema del retinoblastoma*. Boletín Médico del Hospital Infantil. 10:258, mayo-junio, 1953.
12. Palomino, F.: *Tratamiento del Retinoblastoma (Cáncer de la Retina)*. Memorias del XX Aniversario de la Fundación de la Academia Mexicana de Cirugía. México, 1953.
13. 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.
14. Palomino, F., y Villegas, L.: *Evaluación del tratamiento por irradiación y quimioterapia del Retinoblastoma avanzado*.
15. Miguel Ramos, M.: *Arteriografía Cerebral*. Boletín Médico del Hospital Infantil, 12: 43, 1955.
16. Gillette and Bodenstern: *Specific developmental inhibition produced in amphibian embryos by a nitrogen mustard compound*. J. Exper. Zool. 103: 1, 1946.
17. Goldeberg and Schoenbach: *Biological and antineoplastic properties of 3 Triazine derivatives*. Cáncer. 4: 1125, 1951.
18. Haddow, A.: *Chemical and Genetic mechanisms of carcinogenesis in physiopatology of cancer*. Homburger and Fishman. New York, 1953.
19. Karnofsky, D. A., Burchenal, J. H.: *Present status of clinical cancer chemotherapy*. Am. J. Med., 8: 767, 1950.
20. Reese, Hyman, Tapley y Forrest: *The treatment of Retinoblastoma by X-ray and Triethylene Malamine*. Arch. of Ophth., 60: 897, 1958.
21. Klop, C. P., Alford, T. C., Bateman, J., Bery, G. N. and Winship, T.: *Fractionated Intrarterial cancer. Chemotherapy with Methyl bis Amine Hydrochloride*. A preliminary report, Ann. Surg., 132: 811-832, 1950.
22. Sullivan, R., Jones, R., Jr., Schnabel, T. G., Jr. and Shorey, J. McC.: *The Treatment of Human Cancer with Intra-arterial Nitrogen Mustard (Methylbis [2-Chloroethy] Amine Hydrochloride) Utilizing a Simplified Catheter Technique*. Cancer 6: 121, 1953.

TRATAMIENTO DEL RETINOBLASTOMA EN PRIMERA
ETAPA (ENDOCULAR)

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. FELICIANO
PALOMINO DENA *

DR. HORACIO ZALCE

QUIERO AGRADECER en primer término al Dr. Palomino Dena la distinción que me ha hecho al solicitar mi comentario a su excelente comunicación preliminar, brindándome así la oportunidad de exponer algunos conceptos que me parecen de particular interés.

Ante todo se trata de la primera aportación a la literatura nacional de un intento sistematizado e institucional de administración intraarterial de un antimetabolito en el tratamiento de una afección maligna que, si bien de baja incidencia, es prácticamente el único padecimiento ocular que pone en peligro la vida y que, en el menos malo de los casos, ha requerido hasta ahora la extirpación del ojo afecto, si es unilateral, o la del ojo en que el mal esté más avanzado si es bilateral. Esto constituye importante mutilación, tanto desde el punto de vista cosmético y de la vida de relación, como para el equilibrio psicológico para enfermo y grupo familiar.

Hasta antes de las publicaciones de Kupfer y Klopp, con sus respectivos grupos de trabajo, los fármacos antitumorales se administraron, bien por vía oral —con todos sus indeseables efectos colaterales sobre tubo digestivo— o parenteralmente por vías subcutánea o intramuscular —con la consecuente inexactitud a la que contribuyen los mecanismos de absorción local, la oxidación, la fijación selectiva de la droga en algunos órganos, no siempre los afectos por el proceso neoplásico— y la dilución involucrada por su incorporación a todo el volumen sanguíneo.

Eran por otra parte las neoplasias de carácter sistémico (leucemias, linfomas malignos) su campo de acción casi exclusivo, ocasionalmente ciertos tipos de carcinomas broncogénicos, y su empleo siempre se ha visto limitado por la depresión medular ósea concomitante, con leuco y trombocitopenia importantes, en ocasiones graves y a veces aun letales.

* Leído en la sesión ordinaria del 9 de septiembre de 1959.

La inyección intraarterial de medicamentos tumorostáticos lleva pocos años de empleo y, en la esfera que nos ocupa, es poco el tiempo que separa el trabajo de Reese y colaboradores del primer intento realizado en nuestro País por el Dr. Palomino Dena en el tratamiento del retinoblastoma.

Ahora analiza el autor sus resultados en las fases clínicas I y II, en uno o en ambos ojos. Su intento de establecer una pauta conservadora en la que se tomen en cuenta órganos y vida, es de máxima importancia: poder presentar no tan sólo una posibilidad, sino una clara probabilidad de poder respetar ambos elementos, aun cuando en ciertos casos uno de los ojos haya de ser eventualmente sacrificado, es un desideratum que en cualquier capítulo de la Oncología sería de lo más laudable alcanzar.

En el trabajo del Dr. Palomino Dena salta a la vista, además, lo útil que es la colaboración de especialistas en diversas ramas de la medicina: el neurocirujano que hace la punción percutánea de la carótida ipsilateral para llevar el catéter al lugar debido, el grupo dedicado a tumores en el Hospital Infantil—del que fui fundador e integrante durante poco más de dos lustros— el hematólogo que guía el control del funcionamiento de la médula ósea, etc.

Dos son los fármacos que se han utilizado y, en vista de la experiencia en otras esferas y empleo de otras vías de administración, me parece preferible, y con mucho, el TEM. El N-Oxido (nitromin) es indiscutiblemente mejor tolerado, pero fuera de duda mucho menos activo como antimetabolito y tiene para nosotros el triste prestigio de ser conocido entre el público lego y el médico no versado, como “las inyecciones japonesas” que en una época recibieron tan indeseable publicidad con repercusiones a veces trágicas.

Un método tal como el pergeñado por el Dr. Palomino Dena requiere una vigilancia más estrecha aún que la que exige el empleo de los métodos hasta ahora sancionados como ortodoxos, tanto para poder valorar justa y tempestivamente los resultados obtenidos, como para instituir, también a tiempo, la repetición o el cambio de tratamiento. Tener que sacrificar un ojo al presentarse recurrencia no es derrota de un método que ha logrado la victoria de conservar las funciones del otro y la mayor aún de conservar la vida.

Quiero añadir algunas sugerencias que en nada demeritan la presentación del trabajo del Dr. Palomino Dena y que esto se tome en su aspecto más constructivo.

Sería deseable hacer más clara la nomenclatura de los campos a través de los cuales se administra la radiación, lo que facilitaría considerablemente el cálculo de la *dosis tumor* y haría más completa la presentación. Teniendo en cuenta hechos tales como la tendencia a la bilateralidad en retinoblastomas y la “radiación profiláctica” al ojo aparentemente sano, sería conveniente señalar siempre cuál es el lado tratado y, aunque parezca redundante, anotar v. gr.: OI, temporal izquierdo; OI, transnasal opuesto; OI, orbitario directo para

mencionar los campos ortodoxamente empleados en las etapas clínicas I y II, objeto de la presentación que ahora se comenta.

Creo además que, a pesar de la ausencia de complicaciones postradiación reportada en la literatura médica nacional con el Dr. Palomino Dena a la cabeza, ante la nueva modalidad conservadora presentada es imperativo tratar de obtener los conos adecuados, diseñados por Martin y Reese, en un esfuerzo por afinar la dirección del haz de radiación durante el tratamiento. Con un diseño adecuado sería posible obtenerlos fabricados por mecánicos locales a precio muy razonable.

En cuanto a las dosis de radiación administrada y al modo de fraccionarla, me parece que las primeras se han elevado muy considerablemente, sobre todo al tener en cuenta que en ocasiones se ha repetido el ciclo, y que la prostración tiende a ser menor. Ambos elementos contribuyen al daño teórico que puede causar la radiación desde el punto de vista somático al obrar en el mismo sentido: aumentando la dosis total y disminuyendo el intervalo de reparación tisular.

Una última sugerencia que me parece de utilidad tanto por la acción antimicrobiana como por una cierta actividad antitumoral comprobada *in vitro* y muy sugestiva *in vivo*, es el empleo asociado y por la misma vía, de Aureomicina. Sobre todo cuando hay que hacer inyecciones múltiples y se ha dejado catéter *in situ*.

Para concluir debo afirmar que sin lugar a dudas el trabajo del Dr. Palomino Dena, además de las indiscutibles características positivas mencionadas al principio de este comentario, debe constituir potente estímulo para los oncólogos en general, ya que ha señalado una ruta que quizá nosotros mismos debimos haber iniciado desde hace tiempo. Felicito sinceramente al autor.