

TUMORES MALIGNOS DE LA INFANCIA. TUMORES  
OCULO-ORBITARIOS\*

DR. FELICIANO PALOMINO DENA

EN UN PERÍODO de 15 años, de 1943 a 1958, en el Hospital Infantil de la ciudad de México se hospitalizaron 154 niños a quienes se diagnosticó tumor maligno primario de la órbita o de los ojos. Las variedades fueron las siguientes:

Retinoblastoma en sus diversas etapas	147
Melanoma intraocular	5
Glioma del nervio óptico	1
Adenocarcinoma de la glándula lagrimal	1
TOTAL	154 casos

Llama profundamente la atención el hecho de que de los 154 casos, 147 correspondan a retinoblastoma en sus distintas etapas, o sea el 95% de los tumores primarios de la órbita o del ojo tratados en el Departamento de Oftalmología. El resto ocupó menos del 5% (4.6%) lo que está aparentemente en desacuerdo con las estadísticas habituales de otras instituciones. Estas estadísticas no pueden ser comparables en virtud de que la desproporción en la muestra se puede explicar por el hecho de ser nuestro hospital un hospital de concentración para todos los habitantes de la República Mexicana que acuden a un establecimiento en donde se ha manifestado gran interés en el estudio de las enfermedades tumorales del niño y que ha hecho lo posible por perfeccionar el diagnóstico y el tratamiento de esta clase de enfermos.

De todas maneras, el retinoblastoma como tumor maligno primario en el niño es mucho más frecuente que cualquier otro de la órbita o del ojo, incluyendo rhabdomyosarcoma, glioma del nervio óptico o melanoma.

Teniendo en cuenta la importancia de la frecuencia y el adelanto que se ha podido obtener en el diagnóstico y tratamiento, me referiré exclusivamente a este padecimiento.

\* Leído en la sesión del 18 de octubre de 1961.

El retinoblastoma, cáncer de la retina, es uno de los pocos padecimientos primarios del ojo capaz de producir la muerte del enfermo, lo que le da importancia extraordinaria, a pesar de su baja incidencia en general y explica el interés latente que su problema encierra para el pediatra, el oftalmólogo, el patólogo, el neurólogo y en general, el médico. Por retinoblastoma se entiende un tumor embrionario, congénito, maligno, que se desarrolla en las capas nucleares de la retina, el cual aparece en los primeros años de la vida, con múltiples orígenes en la retina misma; formado por células pequeñas, redondas o poligonales de escaso protoplasma, que se tiñe mal y gran núcleo que muestra afinidad por los colorantes. Estos elementos frecuentemente tienen tendencia a agruparse alrededor de los vasos sanguíneos, o arreglarse en torno a un espacio central. A causa de su naturaleza embrionaria, su malignidad es grande, se propaga a las estructuras vecinas, órbita, cerebro y dando por último, de metástasis a distancia. Por otra parte, al lado de sus características nosológicas y lo trágico de su evolución, se plantean problemas de eugenesia y de índole social que tiene el médico que resolver.

En 1949 presentamos por primera vez una comunicación sobre este tumor ante el I Congreso Mexicano de Oftalmología. Desde entonces hemos seguido presentando comunicaciones que analizan distintos aspectos de la enfermedad. El último fue hecho basándose sobre 170 enfermos que hasta la fecha se han manejado en el Departamento de Oftalmología del Hospital Infantil de la ciudad de México.

Las conclusiones de esos trabajos se pueden resumir en la forma siguiente:

1. En general, la frecuencia del retinoblastoma con respecto a los padecimientos de la infancia fue de 1 por 2,372 (42.2 por 100,000).
2. La frecuencia en cuanto a sexo y edad es semejante a las cifras publicadas en otras partes del mundo; la mayor frecuencia se presenta en el primer año de vida: 48.77%.

No hay predominio de sexo estadísticamente significativo.

3. La frecuencia en cuanto a uni o bilateralidad, sí se ha modificado con respecto a las cifras clásicas de 25% de bilateralidad, pues el mejor conocimiento y la exploración intencionada han hecho variar nuestros porcentajes, aumentando la bilateralidad.

4. La herencia juega en nuestra casuística el mismo papel que se ha señalado en el extranjero: la mayoría son esporádicos y representan casos de mutación de genes consecutivos a variaciones de desarrollo; pero que pueden ser transmitidos como un rasgo dominante irregular.

5. El aspecto histopatológico del retinoblastoma señala agrupación celular más o menos típica en los casos presentados en escolares y pre-escolares mayores; en cambio, las imágenes atípicas son en mayor número en los lactantes y pre-

escolares pequeños, agrupación atípica que está en relación directa con la edad más temprana en la que hace aparición el tumor.

6. El padecimiento tiene signos clínicos significativos que permiten hacer un diagnóstico casi preciso. Por el pronóstico tan grave de la enfermedad y la seguridad de curación limitada a la época más temprana, es necesario la identificación del tumor en su primera etapa, para lo cual se requiere cuidadosa exploración intencionada, cuyos lineamientos se han descrito en nuestras comunicaciones.

7. Para cumplir con la aseveración anterior, es necesario emplear los elementos básicos del diagnóstico diferencial, lo que evitará que se use el término "Pseudoglioma", cuyo significado no es sino error de diagnóstico y un medio artificioso de eludir un diagnóstico preciso.

8. Las conclusiones de estos trabajos sostiene el concepto de que el pronóstico del retinoblastoma ha mejorado; esto se explicó por el mejor conocimiento de la enfermedad, mejores métodos y medios de exploración y las nuevas medidas terapéuticas que se emplean.

9. La combinación de irradiación-quimioterapia-cirugía, es por hoy la mejor terapéutica que tiene el médico para el tratamiento del retinoblastoma, cuya aplicación en forma aislada o en combinación dependerá de la etapa en que se encuentre la enfermedad. Se puede asegurar su curación cuando se trate en su fase endocular, esperarse éxito en un porcentaje muy alto en su fase hipertensiva, tener alguna esperanza de curación cuando se trate en su tercer período y alargar la supervivencia cuando se trate en el último período.

10. Como corolario de lo anterior, se señaló que de acuerdo con los nuevos conocimientos, mejores métodos y medios de exploración, al mejorar el pronóstico de la enfermedad, el paciente de retinoblastoma puede aspirar a un porvenir menos sombrío que enfermos con cáncer en otros órganos.

Hasta hace pocos años, el diagnóstico del retinoblastoma aún en su etapa más temprana, exigía la enucleación inmediata del ojo enfermo. Con los trabajos de Martin y Reese, Weve, Stallard, etc. se aconsejó un tratamiento conservador por medio de radiaciones con rayos X, diatermocoagulación y de irradiación 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 por ciento 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 muestra de actividad y hacía que el problema permaneciera latente obligándose a tener qué extirpar el ojo por no poder tener la enfermedad.

El uso de quimioterápicos en el tratamiento del cáncer sugirió nuevas ideas: Kupfer las aplicó en el retinoblastoma y Reese y colaboradores han estado in-

vestigando sobre el tratamiento combinado irradiación-quimioterapia en las formas incipientes.

En resumen, la combinación cirugía-irradiación-quimioterapia es el tratamiento que aplicamos a retinoblastoma en forma parcial o total, de acuerdo con la evolución de la enfermedad y cuyas indicaciones categóricas se expondrán más adelante.

Desde hace tiempo se conoce el efecto concreto de la cirugía y de la irradiación y hasta el momento, el alcance terapéutico de la quimioterapia es muy limitado.

El fin que persigue la cirugía, al extirpar en forma radical un cáncer, es la curación pero en el retinoblastoma en realidad sólo alcanza su objeto en la etapa inicial, 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 bien aprovechada o bien disminuir la acción de agentes agresivos y no completamente inócuos.

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. Sin embargo, muchas veces se dificulta la irradiación por la gran superficie a tratar o por la profundidad a la 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 el de las reproducciones orbitarias.

El problema del retinoblastoma que ha llegado a su etapa final de generalización es más árduo, ya que los procesos metastásicos tienen una radio-sensibilidad menor a la del tumor primario y ameritan dosis mayores que dan lugar a severas lesiones esqueléticas o de partes blandas y necesitan campos múltiples.

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

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 sobre las proteínas celulares

y sistemas enzimáticos, de manera que se inhiben y producen alteraciones citológicas que traerán como consecuencia la muerte celular (Goldberg, Schoenbach, Timmes, Haddow); sin embargo, su mecanismo íntimo es aún objeto de especulaciones y la última palabra será el resultado de mayores investigaciones. Lo que sí es un hecho ya aceptado, es su utilidad en el tratamiento de cierta clase de tumores.

Los fines de la quimioterapia hasta el momento son:

1. Esterilizar las células cancerosas que se han liberado en el campo quirúrgico en el momento de la operación y son transportadas por la sangre en los vasos.

2. Acción selectiva sobre las células carcinomatosas dando lugar a alteraciones citológicas y como consecuencia, a la muerte celular.

3. Provocar una acción sinérgica con la irradiación para mejor aprovechamiento de esta y menores dosis, sobre todo si se tienen en cuenta las complicaciones tempranas y tardías que trae la irradiación, las más temibles de las cuales son: tejido de neoformación, vasos de neoformación, hemorragias masivas intraoculares y el sarcoma de irradiación.

Lo único que dificulta el uso de la combinación cirugía-irradiación quimioterapia, es su acción definida sobre la hematopoyesis, produciendo depresión medular que se manifiesta por leucopenia, eritropenia, 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, que en alguna ocasión necesitó tratamiento modificador y en rara ocasión hubo necesidad de suspender un tratamiento.

Los lineamientos de la aplicación de la cirugía-irradiación-quimioterapia en las diferentes etapas de retinoblastoma, se pueden enumerar como sigue:

1. Retinoblastoma endocular (Etapa I):

a) Si el tumor ocupa menos del 50% de la extensión de la retina, es poco denso, se proyecta menos de 3 mm. (9 dioptrías), el tratamiento será por quimioterapia, suministrando trietileno-melamina por vía intracarotídea, seguido de irradiación por rayos X, 3,500 r, como dosis total por campo, suministradas a dosis de 350 r por sesión, las que se administran en campos alternados de acuerdo con las características del tumor.

Este tratamiento permite esterilizar y cicatrizar la lesión y a la vez conservar el ojo en su sitio con función visual útil.

b) Si el tumor es endocular (Etapa I), pero que ya ocupe más del 50% de la retina o que haga gran prominencia en la cámara vítrea, se hará enucleación inmediata del ojo, con resección de la porción orbitaria del nervio óptico, ya que el retinoblastoma no puede ser esterilizado por la quimioterapia unida

a la irradiación. Debe revisarse cuidadosamente la esclerótica y el nervio óptico, investigando signos macroscópicos de la exteriorización del tumor, pues la existencia de alteraciones cambiará la clasificación de endocular o etapa I a la de etapa III que exige mayor tratamiento.

Es obligado el estudio histopatológico del ojo y de la porción orbitaria del nervio extirpado, para la observación de células tumorales en coroides, esclerótica y nervio óptico, que indiquen la invasión de esas estructuras y cuyo hallazgo hará que la enfermedad se trate como si fuera etapa III.

2. Retinoblastoma en etapa II o fase hipertensiva: Su tratamiento exige la enucleación inmediata del ojo y de la porción orbitaria del nervio óptico, aplicándose T.E.M. a las dosis señaladas en el momento de la operación, inquirendo la existencia de alteraciones macroscópicas sobre esclerótica y nervio óptico y estudio histopatológico buscando células tumorales sobre coroides, esclerótica y nervio óptico, pues su existencia variará la clasificación y el tratamiento será el del tumor en etapa III.

3. Retinoblastoma en etapa III o en fase de propagación extraocular: Exenteración orbitaria; quimioterapia en el momento de la operación por vía intracarotídea a las dosis señaladas e irradiación inmediata en campo directo, 350 r diariamente hasta alcanzar la dosis de 3,500 r en el aire, según la técnica que se ha descrito en comunicaciones anteriores.

Consideramos dentro de este grupo, la invasión del nervio óptico por células tumorales, aunque no se las haya podido identificar en el tejido orbitario. El conocimiento de la invasión del nervio óptico obligará a la irradiación de la órbita y exigirá la cuidadosa vigilancia de su contenido para que el primer signo de reproducción tumoral se practique exenteración y aplicación de dosis semejantes de irradiación (3,500 en dosis fraccionadas).

4. Retinoblastoma en etapa IV, con invasión del contenido orbitario y metástasis a distancia: Exenteración orbitaria; quimioterapia por vía intracarotídea en el momento de la operación e irradiación de la órbita en campo directo de 350 r diariamente durante 10 días e irradiación de las metástasis, la que variará en dosis de acuerdo con su extensión y profundidad, teniendo en cuenta que los procesos metastásicos tienen una radio-sensibilidad menor que los procesos primarios, dosis que se dejará a criterio del radio-terapeuta.

Retinoblastoma bilateral. El tratamiento se hace aplicando los lineamientos anteriores: se sujetará cada ojo al patrón que se ha descrito para los unilaterales, seleccionándose el lado más avanzado para la cirugía cuando así se requiera o para aplicar la quimioterapia por vía intracarotídea, teniendo en cuenta la mayor amenaza para la vida del paciente.

Recurrencia orbitaria: Se aplica el criterio señalado en el tratamiento del retinoblastoma en etapa III.

El resumen de esta comunicación hace válido el que se pueda concluir:

1. Los resultados de los lineamientos terapéuticos que se han descrito, confirman la experiencia de otros autores, de que es posible esterilizar un cáncer en la retina siempre que se reúnan ciertos requisitos, dejando de ser una amenaza para la vida del paciente.

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

2. Al dejarse el ojo en su sitio, tratado por quimioterapia e irradiación, es posible conservar la visión útil.

3. Cuando es posible este tipo de tratamiento se obtiene la solución de otro problema médico, al permitir no ejecutar tratamiento mutilante en el retinoblastoma bilateral, quitando de inmediato los 2 ojos, fuente de gran trauma emocional para el médico y familiares, aplicando terapéutica cuyos resultados podrán seguirse en todos sus detalles. Por las peculiaridades de la histología del ojo, que permite visión directa de las lesiones, podrá seguirse paso a paso la evolución con seguridad, sin poner en peligro la vida del paciente, ya que si a la postre no ha podido detenerse la evolución del retinoblastoma, se estará en posibilidad de hacer tratamiento quirúrgico radical.

4. Por las consideraciones anteriores, el tratamiento del retinoblastoma en la etapa I o fase endocular, asegura la curación del cáncer y en algunos casos puede aún conservarse la visión.

En la etapa II o fase hipertensiva, se tendrá éxito por medio de cirugía-quimioterapia-irradiación.

En los clasificados en la etapa III, la cirugía, quimioterapia e irradiación ofrecerán esperanzas de curación en un porcentaje bastante apreciable.

En los de la etapa IV, denominados sin esperanza, en algunos se podrá esperar mayor supervivencia y en todos, mejorarse el aspecto dramático de la generalización; los signos de la diseminación son menos aparentes, siguiendo un curso más lento, indoloro, prolongándose la vida con menos sufrimientos.

5. Por último, sigue vigente lo declarado en nuestras anteriores comunicaciones que, de acuerdo con los nuevos conocimientos, mejores métodos de exploración y de tratamiento, el pronóstico ha mejorado en los enfermos de retinoblastoma, teniendo el paciente un porvenir menos sombrío que enfermos con cáncer en otros órganos.

RESUMEN Y CONCLUSIONES\*

DR. HORACIO ZALCE

a) Se exponen las notables diferencias entre las neoplasias malignas del niño y del adulto.

b) Se señala el predominio de los tumores congénitos, embrionarios y mesenquimatosos (95%) sobre los carcinomas, de origen epitelial (5%).

c) Desde el punto de vista histopatológico las dos terceras partes de las neoplasias malignas del niño son de estirpe nerviosa y de los sistemas hemolinfopoyético y retículoendotelial.

d) Se invocan mecanismos que expliquen la malignidad de los tumores congénitos y embrionarios, el de transmisión transplacentaria, la posible transmisión hereditaria de algunos de ellos, la relación entre el crecimiento orgánico del huésped y la evolución de algunos tumores, inclusive la maduración del tejido involucrado y aún su regresión espontánea.

e) Se menciona la casi exclusividad de ciertos tumores en el niño, así como la extrema rareza en ellos de otros.

f) Se señalan características muy especiales en cuanto a sitios anatómicos, sobre todo en los intracraneanos, abdominales y de epitelios de revestimiento.

g) Se describe la marcha clínica de curso verdaderamente agudo en la mayoría de las veces y se señala que, a pesar de su benignidad histológica, algunos tumores pueden ser letales a causa de su tamaño, velocidad de crecimiento y localización anatómica.

h) Se señalan lineamientos generales de manejo, a saber: estudio clínico rápido y temprano, exámenes complementarios inmediatos, comprobación histopatológica pronta, abstención de tratamiento radio o quimioterápico en ausencia de ésta, operación exploradora para biopsia o resección en su caso, a la brevedad posible.

i) Se indica la terapéutica: cirugía, radiación, quimioterapia, las posibilidades de asociación y secuencia, señalando el notable progreso reciente de la

\* Leído en la sesión del 18 de octubre de 1961.

última que, requiriendo meticoloso manejo, ha pasado a ser arma primordial en padecimientos malignos de tipo sistémico como leucemias y linfomas.

j) Se enumeran las características de la cirugía oncológica en el niño, con mención particular de ciertas localizaciones: cabeza y cuello, abdomen, pelvis, y se informa lo poco satisfactorio de los resultados a largo plazo, aun frente a intervención relativamente temprana, conducta ortodoxa y técnica adecuada.

k) Se expone lo cambiante de las indicaciones de la radiación, su empleo, diferente al del adulto, sus limitaciones actuales, sus riesgos inmediatos y tardíos, locales y sistémicos, su papel como coadyuvante de cirugía y quimioterapia, a la cual ha cedido el sitio de primacía en el tratamiento de las afecciones malignas sistémicas.

l) Se describe la técnica especial en ciertos tumores, como el retinoblastoma.

m) Se presenta en forma sintética la experiencia mexicana en quimioterapia a través de la casuística del Hospital Infantil, sus indicaciones, carácter específico, electivo o coadyuvante según el caso, y sus resultados en leucemias, linfomas, tumores abdominales y un grupo misceláneo.

n) La investigación clínica dispone de la quimioprofilaxis de recurrencias y metástasis.

o) Se exponen rasgos clínicos, genéticos y factores sociales involucrados en el manejo de los tumores óculo-orbitarios, especialmente en el retinoblastoma y se afirma una clara mejoría en el pronóstico de éste si se trata a tiempo y con los medios actualmente considerados adecuados.

p) Por último, se dan las bases del tratamiento y la secuencia apropiada en las diversas etapas clínicas del retinoblastoma, con especial énfasis en la influencia que la quimioterapia en infusión intraarterial a través de la carótida ha tenido en la mejoría de los resultados.

De lo expuesto se desprenden las siguientes conclusiones:

1. El problema de los tumores malignos de la infancia, si bien de escasa frecuencia epidemiológica, reviste enorme interés por su elevada mortalidad y las modalidades muy especiales de su manejo clínico y terapéutico.

2. Es siempre deseable y a veces indispensable la cooperación entre pediatra, anatomopatólogo, cirujano, radioterapeuta y quimioterapeuta.

3. Es, pues, deseable que los casos en cuestión sean manejados institucionalmente o bajo la guía y responsabilidad de médico con criterio oncológico pediátrico.

4. El mayor volumen de enfermos lo constituyen los que padecen enfermedades malignas de tipo sistémico, en las que la quimioterapia tiene el papel paliativo predominante, aunque hasta ahora no sea curativo.

5. Todo tumor en el niño debe ser considerado como maligno mientras no se demuestre lo contrario. La única comprobación de certeza la da el examen histopatológico.

6. Los tumores malignos no sistémicos y no generalizados a excepción de casos muy incipientes de retinoblastoma en fase I, deben tratarse quirúrgicamente y conforme a los lineamientos generales de la cirugía oncológica enunciados.

7. Las leucemias y linfomas sistémicos deben manejarse fundamentalmente mediante quimioterapia, en tanto que la radiación estará indicada como tratamiento local de algunas ubicaciones muy específicas de ellos.

8. La radioterapia no debe ser considerada como arma curativa primordial en los tumores malignos de la infancia, pero tiene alto valor paliativo coadyuvante de cirugía y quimioterapia.

9. Como en el caso del adulto, es patente la necesidad de mejoría de nuestros Servicios Sociales para tratar de obtener una mejor observación clínica periódica y una mejor valoración de los resultados obtenidos mediante el tratamiento.

10. Un factor muy importante en este respecto lo constituye la mejor educación e información de la clase médica en general y del pediatra en particular.