

Descripción y análisis preliminar del tratamiento intrarterial del retinoblastoma intraocular en México

Gilberto Gómez Garza,* Max Alberto Bernal Moreno,* Jesús Higuera Calleja,**
Vanessa Bosch Canto,*** Gabriela Isaac Otero,**** Carlos Leal Leal****

RESUMEN

Introducción: El retinoblastoma es el tumor ocular maligno más frecuente en pediatría y es potencialmente curable. El tratamiento va encaminado a salvar la vida del paciente, pero también a la preservación del órgano y de la función visual. Recientemente se comenzó a aplicar en el país una nueva técnica de salvamento ocular con quimioterapia intrarterial por cateterismo selectivo de la arteria oftálmica. Presentamos aquí la técnica y los resultados preliminares en nuestros pacientes tratados por este método. **Método:** Se incluyeron enfermos pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma entre abril del 2012 y julio del 2014 en México, D.F., para tratamiento con quimioterapia intrarterial. **Resultados:** Dieciséis sujetos con 25 infusiones de quimioterapia intrarterial en una a tres sesiones por paciente (media 1.5); siete con respuesta parcial después del primer curso y cinco con respuesta completa después del segundo curso. Dos individuos progresaron a la enucleación del ojo y uno presentó un infarto cerebral focal como complicación. Queda pendiente evaluar la respuesta después del tercer curso. **Conclusiones:** La quimioterapia intrarterial ha demostrado utilidad en el tratamiento conservador del retinoblastoma, pero es un procedimiento que requiere de equipo técnico y personal altamente especializado. Se necesita un mayor número de casos y un seguimiento a más largo plazo para poder evaluar la efectividad y seguridad de la técnica.

Palabras clave: Retinoblastoma, salvamento ocular, radiología intervencionista, cateterismo, quimioterapia intrarterial, melfalán, topotecán.

Nivel de evidencia: II.

Description and preliminary analysis of intra-arterial treatment for intraocular retinoblastoma in México

Introduction: Retinoblastoma is the most frequent ocular malignant tumor of infancy and is potentially curable. The treatment is aimed at saving the patient's life, but also at the preservation of the organ and visual function. A new eye-preserving intra-arterial chemotherapy technique by selective catheterization of the ophthalmic artery was recently implemented in our country. We describe the technique and the preliminary results in our patients. **Method:** Pediatric patients with diagnosis of retinoblastoma between April 2012 and July 2014 in México City were included for treatment with intra-arterial chemotherapy. **Results:** Sixteen patients with 25 intra-arterial chemotherapy infusions, one to three sessions each (mean 1.5); seven showed partial response after the first course and five a complete response after the second. Two patients showed progression to eye enucleation and one had a focal cerebral infarction as complication. The response after a third course is still pending to evaluate. **Conclusions:** Intra-arterial chemotherapy has demonstrated its usefulness in the conservative treatment of intra-ocular retinoblastoma, but the procedure requires a highly specialized personnel and technical equipment. A larger number of cases and a longer follow-up are needed in order to assess the effectiveness and safety of the procedure.

Key words: Retinoblastoma, ocular preservation, interventional radiology, catheterization, intra-arterial chemotherapy, melfalan, topotecan.

Level of evidence: II.

* Departamento de Radiología e Imagen del Instituto Nacional de Pediatría y del Centro Médico ABC.

** Departamento de Radiología e Imagen del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

*** Departamento de Oftalmología del Instituto Nacional de Pediatría.

**** Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Pediatría.

Recibido para publicación: 15/08/2014. Aceptado: 03/11/2014.

Correspondencia: Dr. Gilberto Gómez Garza

Resonancia Magnética-Departamento de Radiología e Imagen,
INP, planta baja. Insurgentes Sur Núm. 3700-C,
Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530, Delegación Coyoacán, México, D.F.
E-mail: ggomezgarza@gmail.com

Abreviaturas:

Fr = French.
G = Gauge.
QIA = Quimioterapia intrarterial.

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es el tumor maligno ocular más frecuente en pediatría, con aproximadamente 15 casos por cada millón de niños en edades de 0 a 4 años de edad en los países desarrollados, aunque en los países en vías de desarrollo esta cifra podría ser mayor. La presentación clínica ocurre en una edad promedio de dos años para el tipo unilateral (60% de los casos) y de un año en el tipo bilateral. Todos los casos en el tipo bilateral y hasta un 15% de los casos unilaterales están asociados con una mutación constitucional (hereditaria o *de novo*) del gen RB-1, localizada en el cromosoma 13q14. La forma de presentación clínica más frecuente es la leucocoria (*Figura 1*).¹⁻⁴

El diagnóstico de retinoblastoma se realiza por medio de oftalmoscopia indirecta.^{1,2} El ultrasonido ocular puede confirmar la presencia de calcificaciones al interior de la lesión y la resonancia magnética se utiliza para determinar la extensión de la enfermedad, especialmente en cuanto a infiltración del



Figura 1. Diagnóstico clínico del retinoblastoma.

La leucocoria es la forma de presentación clínica más frecuente del retinoblastoma. Como se puede identificar en el ojo derecho de este paciente, la leucocoria se caracteriza como un reflejo pupilar blanquecino anormal fácilmente distinguible del efecto de reflejo lumínico habitual.

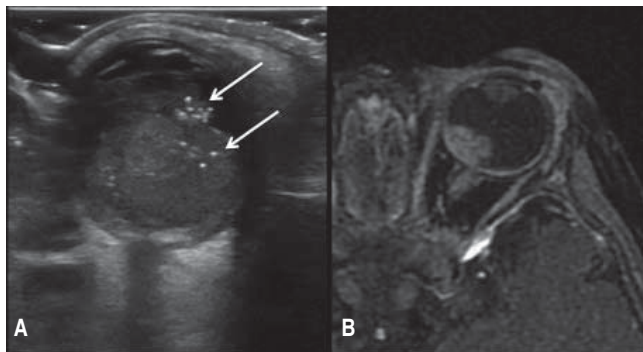


Figura 2. Técnicas de imagen para el diagnóstico de retinoblastoma.

Ultrasonido ocular (A) con masa intraocular heterogénea con imágenes ecogénicas puntiformes por calcificaciones (flechas), compatible con retinoblastoma. (B) Resonancia magnética de órbitas que demuestra retinoblastoma con crecimiento endofítico en otro paciente.

nervio óptico, extensión extraocular y enfermedad intracraneal (*Figura 2*).

El retinoblastoma es potencialmente curable si se encuentra limitado al globo ocular, no existen factores de riesgo para metástasis y el paciente recibe el tratamiento adecuado. El enfoque terapéutico va encaminado principalmente a salvar la vida del enfermo, pero también a la preservación del órgano y de la función visual.

El manejo primario del individuo con retinoblastoma depende del tamaño, localización, extensión, bilateralidad del tumor, y las condiciones del sujeto. La preservación de la función visual está determinada por el salvamento del globo ocular, el volumen tumoral inicial, las relaciones anatómicas del tumor con la mácula y la papila óptica y los posibles efectos adversos de la terapéutica, como catarata o hemorragia del vítreo.^{5,6}

Aunque la enucleación quirúrgica del ojo con retinoblastoma continúa siendo la principal técnica para mejorar la supervivencia, las estrategias terapéuticas conservadoras han cambiado sustancialmente en los últimos años. De tratar el retinoblastoma con radioterapia externa únicamente, a principios de los 90 se avanzó a nuevos esquemas combinados con quimioterapia y tratamientos locorregionales como crioterapia, termoterapia y fotocoagulación por láser.⁷

Recientemente, un equipo de médicos dirigido por el Dr. Abramson en Nueva York diseñó una técnica de salvamento por radiología intervencionista con la finalidad de administrar pequeñas dosis de quimioterapia intrarterial (QIA) de manera selectiva en la arteria oftálmica a través de un microcatéter con acceso vascular por la arteria femoral, y ha sido aplicada internacionalmente para el salvamento del globo ocular con una tasa de éxito de hasta un 80% de los casos.⁸⁻¹⁰

No existe experiencia previa en la aplicación de este tipo de tratamiento en México. El presente estudio tiene como propósito describir en detalle la técnica de QIA y presentar los resultados preliminares del procedimiento realizado en niños mexicanos.

MÉTODO

Es un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, prolectivo y descriptivo. Se incluyeron pacientes menores a 18 años con diagnóstico clínico y por imagen de retinoblastoma de uno o ambos ojos y sujetos con ojo único en recaída o con persistencia de la enfermedad tras el tratamiento sistémico, demostrada por fundoscopia y/o por sistema de imagen digital de campo amplio Retcam (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA, USA) captados entre abril

del 2012 y julio del 2014 en el Instituto Nacional de Pediatría en México, DF. El protocolo de estudio se realizó siguiendo los principios de las buenas prácticas clínicas, la declaración de Helsinki y las regulaciones de salud en México, y fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Pediatría (número de registro institucional 28-2014: «Tratamiento de quimioterapia intrarterial para el rescate de ojo en retinoblastoma. Novedosa modalidad terapéutica en México»). Todos los pacientes contaban con consentimiento informado para la realización del procedimiento. Se excluyeron sujetos con rubeosis iridis, glaucoma, involucro de segmento anterior del ojo, enfermedad orbitaria y/o metastásica; individuos con evidencia de invasión a sistema nervioso central por resonancia magnética; enfermos que hubieran sido sometidos a radioterapia seis semanas previas al ingreso al protocolo y aquéllos que no hubieran aceptado el consentimiento informado. Se eliminaron del estudio los pacientes sin posibilidad de continuar con el seguimiento o que abandonaron el tratamiento.

El agente quimioterapéutico utilizado es el Melfalán,⁹ y en casos seleccionados se administró en combinación con topotecán.^{10,11} El médico oftalmólogo valoró la respuesta al tratamiento 14 días después de cada sesión de cateterismo mediante fundoscopia y por imagen digital Retcam para determinar la respuesta y la necesidad de administrar cursos adicionales de QIA. Los criterios para decidir si el sujeto era candidato a enucleación fueron amaurosis, extensión orbitaria del tumor, evidencia por RM de aumento de grosor del nervio óptico con reforzamiento tras el medio de contraste, presencia de múltiples siembras retinianas, presencia de múltiples siembras vítreas, presencia de desprendimiento de retina persistente, recurrencia del tumor, recurrencia de siembras vítreas y hemovítreo.

Se realizó análisis estadístico simple calculando la media y porcentaje de hallazgos y de los tipos de respuesta: completa, parcial o sin respuesta (necesidad de enucleación). Al final del estudio se compararán los resultados de los individuos con QIA contra los que no recibieron el tratamiento con base en la experiencia previa en el INP.

Descripción de la técnica de quimioterapia intrarterial

El procedimiento se lleva a cabo con el paciente en decúbito supino sobre la mesa de angiografía en la sala de hemodinamia, bajo anestesia general. Previa asepsia de la región inguinofemoral derecha,

colocación de campos estériles e infiltración subcutánea con lidocaína simple, se realiza una punción percutánea de la arteria femoral común con aguja de calibre 22 G, y mediante técnica de Seldinger, se coloca introductor arterial 4 o 5 Fr, dependiendo del peso del sujeto. El individuo debe recibir una dosis de anticoagulante (heparina 70 UI/kg de peso) antes del cateterismo. A través del introductor se pasa un catéter arterial cerebral que se sitúa en la carótida interna. Como parte del protocolo, se practica una angiografía diagnóstica de la circulación intracraneal

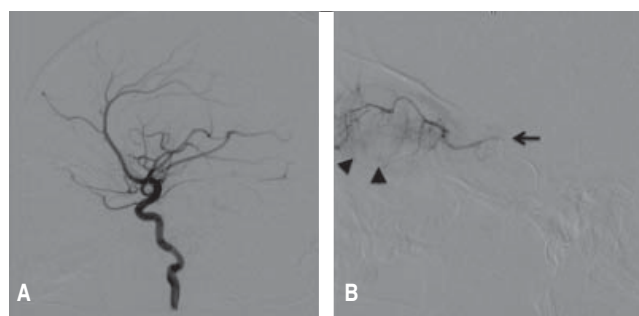


Figura 3. Angiografía cerebral y de la arteria oftálmica.

(A) Proyección lateral de la circulación intracraneal con catéter en el segmento cervical de la carótida interna, como parte del protocolo de la valoración inicial. (B) Microcatéter abocado en la arteria oftálmica (flecha) con disparo de contraste que demuestra la circulación del globo ocular (cabezas de flecha). Una vez ubicado el microcatéter en esta localización, se procede a realizar la infusión del quimioterapéutico.

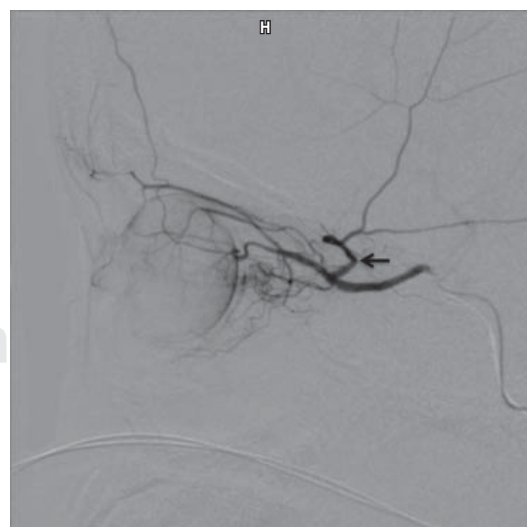


Figura 4. Cateterismo selectivo de la arteria oftálmica.

Disparo angiográfico en la arteria oftálmica previo a la administración de la quimioterapia. Como hallazgo, se demuestra arteria menígea dependiente de la oftálmica como variante anatómica (flecha).

para valoración inicial, así como para la localización de la arteria oftálmica (*Figura 3A*).

Posteriormente, se cateteriza de manera selectiva la arteria oftálmica mediante un microcatéter de 1.2 hasta 1.8 Fr de calibre, el cual se aboca al infundíbulo de la arteria oftálmica (*Figura 3B*). Se adquiere una imagen con sustracción digital de dicha arteria para verificar la posición del microcatéter y la existencia de variantes anatómicas (*Figura 4*).

Con el microcatéter adecuadamente posicionado, se administra la QIA con infusión manual del medicamento previamente preparado por el oncólogo pediátrico, en una cantidad no mayor de 50 mL, con una velocidad de infusión de 1 mL por c/3 minutos, en un tiempo total aproximado de 30 minutos por fármaco (en caso de tratarse de dos fármacos, la infusión deberá durar una hora).⁹⁻¹¹

Al finalizar la administración de la quimioterapia, se realiza nuevo control angiográfico tanto de la arteria oftálmica como de la circulación intracraneal. Se retira el catéter, el introductor arterial, y se realiza compresión digital en el sitio de punción por 15 minutos para realizar hemostasia. El paciente es vigilado durante 24 horas posteriores al procedimiento con monitorización de signos vitales, y de no existir complicaciones, puede ser dado de alta para continuar su evaluación de manera ambulatoria.

RESULTADOS

Se incluyeron 16 sujetos en el estudio, ocho hombres y ocho mujeres, con edades de entre 1 y 7 años con 4 meses (media, 2 años 8 meses). Todos ellos habían recibido un protocolo completo de quimioterapia sistémica y debido a una pobre respuesta al tratamiento, fueron elegibles para QIA. Se clasificó a los individuos de acuerdo con el sistema de agrupamiento de la Clasificación Internacional de Retinoblastoma,¹² un paciente en el grupo A (tumor pequeño), 10 personas en el grupo C (diseminación local del tumor), cuatro sujetos en el grupo D (tumor difuso) y un enfermo en el grupo E (tumor extenso). En cuanto a la bilateralidad, 13 individuos presentaban recaída del tumor en ojo único con el otro ojo enucleado y tres pacientes presentaban enfermedad unilateral con el otro ojo sano.

En total, se administraron 25 infusiones en una a tres sesiones por persona (media, 1.5 por paciente). En siete ocasiones, no se pudo realizar la infusión por la imposibilidad de acceder a la arteria oftálmica.

En la evaluación tras el primer curso de QIA, siete enfermos (43.7%) presentaron respuesta favorable con disminución en el volumen tumoral mayor al

50%, tres sujetos (18.7%) no presentaron cambios en el volumen tumoral, y en los restantes seis (37.5%), no se pudo acceder a la arteria oftálmica.

Nueve individuos fueron candidatos a un segundo curso de QIA; de ellos, cinco (31.2%) presentaron respuesta completa y dos (12.5%) no presentaron cambios en el volumen tumoral. En esta etapa, dos (12.5%) pacientes con mala respuesta fueron enviados a enucleación, uno por progresión de la enfermedad mayor a 50% y otro por pérdida de la visión.

Una tercera etapa de sesiones de QIA se encuentra en desarrollo y no se cuenta con datos de la respuesta y evaluación final al momento de este informe.

Entre las reacciones secundarias y complicaciones del tratamiento, se presentó cefalea en 50% de los casos, vómito mayor de dos ocasiones hasta en 40%, dos pacientes presentaron pérdida de la visión transitoria, espasmos arteriales que resultaron en isquemia reversible en un paciente, y trombosis arterial en un paciente, que derivó en infarto cerebral focal en territorio de las ramas intermedias (centrales) del segmento opercular de la arteria cerebral media izquierda.

DISCUSIÓN

El retinoblastoma es un tumor maligno de la infancia que, sin tratamiento, es mortal en el 99% de los casos.^{1,7} La prioridad del tratamiento es salvar la vida del paciente, seguida de salvamento del órgano y preservar la mayor cantidad de visión posible. La quimioterapia sistémica como terapia única sólo logra controlar el tumor en un 8%, además de presentar múltiples potenciales efectos adversos. Es por eso que en los últimos años se han desarrollado técnicas de quimioterapia intrarterial para el tratamiento del retinoblastoma para la preservación del globo ocular.⁸ En Japón, Kaneko y sus colaboradores^{6,13} desarrollaron una técnica de cateterismo y oclusión con balón de la arteria carótida interna distal al tronco de la arteria oftálmica para la infusión de quimioterapia. Más recientemente, el Dr. Abramson, en el Hospital Memorial de Nueva York, utilizó microcatéteres para acceder selectivamente a la arteria oftálmica desde un acceso femoral y administrar directamente el agente quimioterapéutico en pequeñas dosis, reportando hasta un 80% de rescate de la visión en los ojos tratados por retinoblastoma no hereditario, en algunos casos, reforzado con terapia local o radioterapia.^{8,14-16} Actualmente, la QIA se realiza en unos 20 centros especializados alrededor del mundo, y en ninguno de ellos se ha reportado un evento fatal.^{17,18}

Para desarrollar el procedimiento, se requiere de un grupo médico multidisciplinario con alto nivel de

profesionalización, tanto en intervencionismo con habilidades técnicas en microcateterismo como en el manejo de agentes quimioterapéuticos, y de un centro hospitalario que cuente con el personal y la tecnología adecuados para el manejo del paciente pediátrico en la sala de hemodinamia. Además, el costo del procedimiento es elevado, ya que el agente quimioterapéutico no es producido ni se encuentra fácilmente en el país, se utilizan microcatéteres especiales y el personal intervencionista requiere contar con entrenamiento de alta especialidad.

A diferencia de los países desarrollados, donde generalmente los pacientes con retinoblastoma acuden a la consulta en fases tempranas, en nuestro país no es infrecuente que se presenten en etapas avanzadas de la enfermedad.

Aunque la QIA para el tratamiento del retinoblastoma intraocular ofrece una buena respuesta inicial, no es un procedimiento que se encuentre libre de riesgos y, en los casos avanzados, se debe consolidar el tratamiento con terapia local para asegurar un mejor pronóstico.

Es necesario estudiar un mayor número de casos en estadios avanzados y dar un seguimiento a largo plazo para definir con mayor certeza los resultados de la técnica.

CONCLUSIONES

La QIA para el tratamiento del retinoblastoma intraocular es una técnica relativamente nueva que está ganando popularidad alrededor del mundo y ha demostrado ser eficaz en el salvamento del órgano y la función ocular. En México, la experiencia aún es escasa y para la mayoría de la población, existen grandes dificultades para acceder a un centro médico de alta especialidad con equipo adecuado y personal capacitado para llevar a cabo el procedimiento. Aunque los resultados preliminares son alentadores, se requiere un mayor número de casos y un seguimiento a más largo plazo para poder evaluar la efectividad y seguridad del procedimiento en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

- Sultan I, Wilson MW, Nawaiseh I, Mehryar M, Kharmar S, Al-Qudimat M et al. Enucleation for retinoblastoma: the experience of a single center in Jordan. *Int Ophthalmol*. 2010; 30 (4): 407-414.
- Leal C, Flores M, Medina A, Cerecedo F, Sánchez S, González O et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88 (8): 1074-1077.
- Kazadi A, Aloni MN, Kadima B, Mvitu M, Gini JL, Ngiyulu R et al. Retinoblastoma in the Democratic Republic of Congo: 20 year review from a tertiary hospital in Kinshasa. *J Cancer Epidemiol*. 2012; 2012: 920468.
- Harbour JW. Overview of RB gene mutations in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1998; 105 (8): 1442-1447.
- De Graaf P, Göricke S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P, Castelijns JA et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol*. 2011; 42 (1): 2-14.
- Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003; 33 (12): 601-607.
- Carlos LL, Roberto RL, Victor TG, Carlos HG, Eduardo LP. Risk of dying of retinoblastoma in Mexican children. *Med Pediatr Oncol*. 2002; 38 (3): 211-213.
- Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*. 2010; 117 (8): 1623-1629.
- Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008; 115 (8): 1398-1404.
- Chantada GL, Fandino AC, Casak SJ, Mato G, Manzitti J, Schvartzman E. Activity of topotecan in retinoblastoma. *Ophthalmic Genet*. 2004; 25 (1): 37-43.
- Chantada GL, Fandino AC, Carcaboso AM, Lagomarsino E, de Davila MT, Quitter MR et al. A phase I study of periocular topotecan in children with intraocular retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50 (4): 1492-1496.
- Shields C, Mashayekhi A, Au A, Czyz C, Leahey A, Meadows A. The international classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology*. 2006; 113 (12): 2276-2280.
- Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004; 9 (2): 69-73.
- Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, Brodie S, Zabor EC, Driscoll SJ et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96 (4): 499-502.
- Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129 (6): 732-737.
- Abramson DH. Chemosurgery for retinoblastoma: what we know after 5 years. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129 (11): 1492-1494.
- Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, Griffin GC, Ramasubramanian A, Rosenwasser R. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report no. 2, treatment complications. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129 (11): 1407-1415.
- Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology*. 2011; 118 (10): 2081-2087.