



11237  
45  
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

RETINOBLASTOMA: EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON  
CISDIAMINODICLOROPLATINO MAS ETOPOSIDO CON  
RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN ESTUDIOS AVANZADOS

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

QUE PRESENTAN:

**JORGE OMAR FLORES DEL RAZO  
ANA MARIA ROSAS LOPEZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
**PEDIATRIA MEDICA**



MEXICO, D.F.

1995

FALLA DE ORIGEN



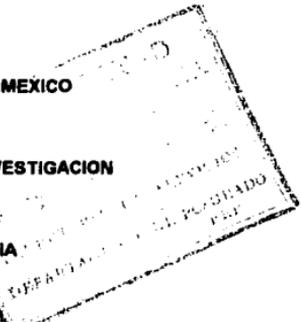
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

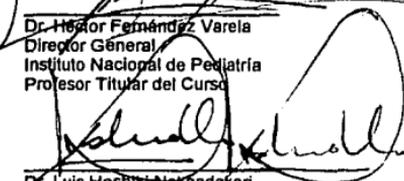


**RETINOBLASTOMA: EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON  
CISDIAMINODICLOROPLATINO MAS ETOPOSIDO CON RADIOTERAPIA  
ADYUVANTE EN ESTADIOS AVANZADOS**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN  
JORGE OMAR FLORES DEL RAZO  
ANA MARIA ROSAS LOPEZ**

**APROBACION DE TESIS**

Dr. Héctor Fernández Varela  
Director General  
Instituto Nacional de Pediatría  
Profesor Titular del Curso



Dr. Luis Heshiki Nakandakari  
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado  
Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Rigoberto Martínez Benavides  
Subdirector General de Enseñanza  
Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Carlos Leal Leal  
Médico Adscrito al Servicio de Oncología  
Instituto Nacional de Pediatría  
Asesor de Tesis

México, D.F.

1995



## **INDICE**

	<b>Pag.</b>
<b>I.- Resumen</b>	<b>1</b>
<b>II.- Antecedentes</b>	<b>3</b>
<b>III.-Justificación</b>	<b>11</b>
<b>IV.- Objetivos</b>	<b>12</b>
<b>V.- Hipótesis</b>	<b>13</b>
<b>VI.- Material y métodos</b>	<b>14</b>
<b>VII.- Resultados</b>	<b>16</b>
<b>VIII.- Análisis</b>	<b>29</b>
<b>IX.- Bibliografía</b>	<b>31</b>

**RETINOBLASTOMA: EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON  
CISDIAMINODICLOROPLATINO MAS ETOPOSIDO CON RADIOTERAPIA  
ADYUVANTE EN ESTADIOS AVANZADOS**

**ABSTRACT:** The treatment for advanced stages of Retinoblastoma with Cisdiaminodicloroplatinum (CDDP) add to Etoposido (VP16) trough utilization of concomitant radiotherapy, started in 1990, for have best quality life of this patients; the percentage for the orbitary stages is 40% and 20% for the metastatics stages. The goal of this protocol is to test of the quality life of this sick group in a short with respect to historic control of Instituto Nacional de Pediatria SS (INP) more over to know the secondary effects of this pharmaceutical joint and to test the morbility of drug therapy before mentioned in this patient group. A retrospective, longitudinal, clinic, descriptive, watching was made with clinical papers of the INP with Retinoblastoma treated with both drugs CDDP-VP16 since of start in 1990 to 01 January of 1995. We analyze all 55 patients: 25 received other kind of drugs previous our therapy and for the recidivance of illness, we utilize CDDP-VP16. Thirty patients received only and since start of treatment this pharmaceutical joint.

We found : distribution per sex of 28 (50.9%) for male and 27 (49.1%) for female, with a ratio of 1.03:1.0 with  $p>0.05$ .

The age rate of patients was between 2 and 84 months with mean of 30 months.

The most frequently afecion was bilateral (43%) and follow of left eye (36.3%) and minor frecuency in raight eye (20%).

The most frequent complications were infectious presented at 20 of 55 patients. The ototoxicity founded is similar than the reported in other series and was notorius in the 30% of patients, was minor the mount of patients that needed auxlliar auricular auditive.

## **RESUMEN:**

El protocolo de tratamiento para estadios avanzados con cisdiclorodiaminoplatino (CDDP) más Etopósido (VP16) con la utilización de radioterapia adyuvante se inició en 1990 para mejorar la sobrevida de estos pacientes, la cual es de 40% para estadios orbitarios y 20% para estadios metastásicos. La intención de este trabajo es evaluar la sobrevida de este grupo de enfermos a corto plazo con respecto al control histórico del Instituto Nacional de Pediatría SS (INP) además de conocer los efectos colaterales de esta combinación de fármacos y evaluar la morbilidad del esquema mencionado en este grupo de pacientes. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo longitudinal clínico, descriptivo, observacional, de los expedientes del INP con diagnóstico de Retinoblastoma tratado con el esquema de CDDP-VP16 desde su inicio en 1990 hasta el 01 de Enero de 1995. Analizamos los datos de 55 pacientes, de los cuales 25 recibieron otros esquemas previos de tratamiento y, por persistencia o recaída de la enfermedad se empleó CDDP-VP16. Treinta pacientes recibieron exclusivamente y desde el inicio, el esquema ya mencionado.

Encontramos una distribución por sexo de: 28 (50.9%) del sexo masculino y 27 (49.1%) del sexo femenino, con una relación de 1.03:1.0 con  $p > 0.05$ .

El rango de edad de los pacientes fue entre 2 y 84 meses con media de 30 meses.

La mayor afección fue en forma bilateral (43%), seguida de afección a ojo izquierdo (36.3%) y menor proporción en ojo derecho (20%).

Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas, que se presentaron en 20 de 55 pacientes. La ototoxicidad encontrada es similar a la reportada en otras series, ya que se evidenció en el 30% de los pacientes, siendo menor la cantidad de pacientes que requirieron de adaptación de aparatos de ayuda auditiva (cuatro pacientes, 10%).

## **ANTECEDENTES.**

El **RETINOBLASTOMA (RTB)** es una neoplasia maligna congénita, derivada del neuroectodermo<sup>1,2</sup> que se origina en la retina de uno o ambos ojos. Su frecuencia en series del extranjero es baja, 10 casos por millón con una prevalencia de 1 cada 18,000 - 30,000 nacidos vivos.<sup>3</sup> Desafortunadamente en nuestro medio estos datos son desconocidos, sin embargo en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) es la neoplasia sólida más frecuente en los ingresos al departamento de Oncología. Solo precedida de las leucemias agudas, ocupando el segundo lugar de todas las enfermedades malignas del INP, con una presentación hasta de 130 nuevos casos anuales en los dos últimos años.

Esta entidad se presenta desde el nacimiento hasta la edad adulta con una media de 30 meses,<sup>4</sup> sin predilección por sexo, de etiología desconocida. Se asocia a ciertos Síndromes genéticos como el Síndrome D.<sup>4</sup> No existen reportes en la literatura explicando el porqué ciertos grupos o razas tiene mayor frecuencia de presentación que otros, sin embargo, en un estudio genético que investigó la ocupación de los familiares con RTB, el grupo de trabajadores de la industria tiene mayor frecuencia de presentación que el grupo de trabajadores administrativos y de servicios.<sup>5</sup> Se ha implicado a factores carenciales como la deficiencia de Zinc, o agentes infecciosos (virales), que pueden generar el desarrollo del Retinoblastoma, aunque todas éstas hipótesis son solo especulativas.

Esta neoplasia ha servido de modelo genético en Oncología dado que es única neoplasia con patrón genético hereditario bien establecido, en la que se correlaciona directamente la delección del cromosoma 13q14<sup>6</sup>, con la presencia y herencia de la enfermedad la cual se presenta como autosómica dominante de alta penetrancia (80%). Se conocen dos formas de presentación: esporádica (90% de los casos) y hereditaria (10%). En cuanto a la forma bilateral, ésta puede presentarse de forma sincrónica o hasta con una diferencia de 24 meses en el otro ojo (asincrónica), siendo ésta la misma enfermedad y no una progresión o metástasis del ojo afectado inicialmente.

La neoplasia inicia en las capas de la retina <sup>7,8</sup> para tener crecimiento hacia la cámara anterior (exofítico) y/o hacia la parte posterior de la retina (endofítico) con un patrón metastásico por contiguidad y hematógeno afectando al nervio óptico desde su base hasta el Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo canal raquídeo, órbita, ganglios preauriculares y de forma sistémica, huesos y médula ósea básicamente.

Los datos clínicos iniciales del RTB son: **leucocoria**, que se traduce como la refracción a la luz por los medios transparentes del tumor, **estrabismo**, por lesión macular y **glaucoma** por obstrucción, para seguir con **proptosis** y **síntomas neurológicos** de afección al SNC.

Dada la corta edad de estos pacientes, es difícil detectar por exploración rutinaria los estadios iniciales de esta entidad, sobretodo si el médico de primer contacto no está familiarizado con la enfermedad o piensa que es una entidad muy rara. En cuanto a las pruebas de laboratorio rutinario no brindan apoyo diagnóstico en los estadios iniciales. Existen reportes de elevación de alfa feto proteína (AFP) en humor acuoso y sangre periférica como prueba de apoyo en el diagnóstico de RTB <sup>9</sup>, así como de niveles de deshidrogenasa láctica en humor acuoso (DHL) <sup>10,11</sup>; el aspirado de médula ósea (AMO) sólo brinda diagnóstico cuando existe mieloptisis. <sup>12</sup> En cuanto al gabinete, existen estudios que apoyan la sospecha clínica, como el ultrasonido ocular con gran sensibilidad y especificidad <sup>13</sup>, la Tomografía axial computada (TAC), <sup>14</sup> la Resonancia magnética nuclear (RMN) <sup>15,16</sup> y el gammagrama óseo para mostrar infiltración de huesos. <sup>17</sup>

El diagnóstico diferencial del RTB es un punto importante a discutir, dado que existe todavía la creencia de que ésta entidad sólo debe descartarse por extracción del órgano y revisión anatomo-patológica. Debe de conocerse las entidades a las que hay que descartar, que pueden ser metabólicas, infecciosas, alteraciones congénitas, otras neoplasias y genopatías, <sup>18</sup> tal como se muestra en la Tabla 1.

La paracentesis ha sido utilizada en casos de difícil diagnóstico. Desafortunadamente, un gran porcentaje de los casos que hemos evaluado a lo largo de 20 años ha sido sometido a enucleación o exenteración debido a los estadios tan avanzados al momento del diagnóstico.

La neoplasia inicia en las capas de la retina <sup>7,8</sup> para tener crecimiento hacia la cámara anterior (exofítico) y/o hacia la parte posterior de la retina (endofítico) con un patrón metastásico por contiguidad y hematógeno afectando al nervio óptico desde su base hasta el Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo canal raquídeo, órbita, ganglios preauriculares y de forma sistémica, huesos y médula ósea básicamente.

Los datos clínicos iniciales del RTB son: **leucocoria**, que se traduce como la refracción a la luz por los medios transparentes del tumor, **estrabismo**, por lesión macular y **glaucoma** por obstrucción, para seguir con **proptosis** y **síntomas neurológicos** de afección al SNC.

Dada la corta edad de estos pacientes, es difícil detectar por exploración rutinaria los estadios iniciales de esta entidad, sobretodo si el médico de primer contacto no está familiarizado con la enfermedad o piensa que es una entidad muy rara. En cuanto a las pruebas de laboratorio rutinario no brindan apoyo diagnóstico en los estadios iniciales. Existen reportes de elevación de alfa feto proteína (AFP) en humor acuoso y sangre periférica como prueba de apoyo en el diagnóstico de RTB <sup>9</sup>, así como de niveles de deshidrogenasa láctica en humor acuoso (DHL) <sup>10,11</sup>; el aspirado de médula ósea (AMO) sólo brinda diagnóstico cuando existe mieloptisis. <sup>12</sup> En cuanto al gabinete, existen estudios que apoyan la sospecha clínica, como el ultrasonido ocular con gran sensibilidad y especificidad <sup>13</sup>, la Tomografía axial computada (TAC), <sup>14</sup> la Resonancia magnética nuclear (RMN) <sup>15,16</sup> y el gamagrama óseo para mostrar infiltración de huesos.<sup>17</sup>

El diagnóstico diferencial del RTB es un punto importante a discutir, dado que existe todavía la creencia de que ésta entidad sólo debe descartarse por extracción del órgano y revisión anatómo-patológica. Debe de conocerse las entidades a las que hay que descartar, que pueden ser metabólicas, infecciosas, alteraciones congénitas, otras neoplasias y genopatías, <sup>18</sup> tal como se muestra en la Tabla 1.

La paracentesis ha sido utilizada en casos de difícil diagnóstico. Desafortunadamente, un gran porcentaje de los casos que hemos evaluado a lo largo de 20 años ha sido sometido a enucleación o exenteración debido a los estadios tan avanzados al momento del diagnóstico.

**TABLA 1**

**DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE RETINOBLASTOMA**

**Hiperplasia primaria persistente de vítreo.**

**Enfermedad de Coats.**

**Toxocariasis.**

**Retinopatía del prematuro.**

**Hamartoma combinado.**

**Hemorragia del vítreo.**

**Vitroretinopatía exudativa familiar.**

**Desprendimiento de retina.**

**Retinosquiasis ligada al X.**

**Meduloepitelioma.**

**Catarata Congénita.**

**Uveorretinitis.**

modificada de Shields et al.

Existe una clasificación oftalmológica diseñada por Reese,<sup>19</sup> la cual es indicativa de la terapéutica quirúrgica a utilizar, la que está basada en diámetros del tamaño de la lesión, la invasión a la mácula y el avance hacia el ecuador del ojo, que mostramos en la Tabla 2.

La buena práctica médica debe intentar por medios no quirúrgicos salvar el ojo en todos los casos excepto en aquellos con infiltración del óptico,<sup>20</sup> glaucoma doloroso seguido de rubeosis iridis y la falla al tratamiento conservador.<sup>21,22</sup>

Si desafortunadamente se tiene que llegar a la enucleación se etapifica a los enfermos con la clasificación de Pratt,<sup>23</sup> la cual mostramos en la Tabla 3. Esta dá un valor predictivo de sobrevida además de establecer diferencias terapéuticas en cuanto a radioterapia (RT) y quimioterapia (QT).

La fotocoagulación debe intentarse en todos los casos como medida de preservar el órgano,<sup>25-28</sup> excepto en los estadios desfavorable de Reese en los que la enucleación es mandatoria. Desde 1977 se ha escrito que el tratamiento ideal del paciente con RTB no es la enucleación de primer instancia. Incluso se reporta tratamiento conservador con infiltración macular con buena respuesta con tratamiento de radioquimioterapia.<sup>28</sup>

La RT es otra modalidad terapéutica muy importante que se aplica para la curación de éstos pacientes;<sup>29-31</sup> ésta puede administrarse de varias formas e intensidades, como braquiterapia con pepitas de oro radioactivo subescleral.<sup>32-34</sup> La RT directa a la retina en los casos de preservación de ojo es mandatoria y en casos avanzados posterior a la enucleación se administra a órbita y/o SNC incluyendo eje.<sup>35</sup> La desventaja principal de ésta modalidad estriba en los efectos cosméticos indeseables a largo plazo, que van desde la formación de cataratas,<sup>36</sup> detención de crecimiento de la órbita, hasta la promoción de segundas neoplasias.<sup>37</sup>

Con el mayor conocimiento de las neoplasias neuroectodérmicas y el advenimiento de nuevos fármacos, se han creado esquemas de quimioterapia que han modificado la sobrevida de éstos enfermos, existen series en la literatura que han probado la eficacia de monodroga en RTB, mostrando la eficacia de éstos fármacos.<sup>12,38,39</sup>

**TABLA 2**

**CLASIFICACION OFTALMOLOGICA DE REESE**

**Grado I (Muy favorable).**

**Tumor único o múltiple menor a 4 discos.**

**Grado II (Favorable).**

**Tumor único o múltiple por detrás del ecuador de 4 a 10 discos.**

**Grado III (Dudoso).**

**Cualquier lesión anterior al ecuador.**

**Tumor único mayor de 10 discos detrás del ecuador.**

**Grado IV (Desfavorable).**

**Múltiples lesiones mayores a 10 discos.**

**Cualquier lesión anterior a la ora serrata.**

**Grado V (Muy desfavorable).**

**Tumor masivo que ocupa más del 50% de la retina.**

**Siembras del vítreo.**

**TABLA 3**

**CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA DE PRATT**

**ESTADIO I**

- a)-Ocupa un cuadrante o menos.
- b)-Ocupa dos cuadrantes o menos.
- c)-Ocupa más del 50% de la retina.

**ESTADIO II**

- a)-Con siembras en el vítreo.
- b)-Con extensión a la cabeza del nervio óptico.
- c)-Con extensión a la coroides.
- d)-Con extensión a coroides y base del nervio óptico.

**ESTADIO III.**

- a)-Afección más allá del corte del nervio óptico. Incluye extensión subaracnoidea.
- b)-Extensión a través de la esclera hacia órbita.
- c)-Extensión a coroides y más allá del corte del nervio óptico.
- d)-Extensión de esclera hacia la órbita y nervio óptico más allá del corte..

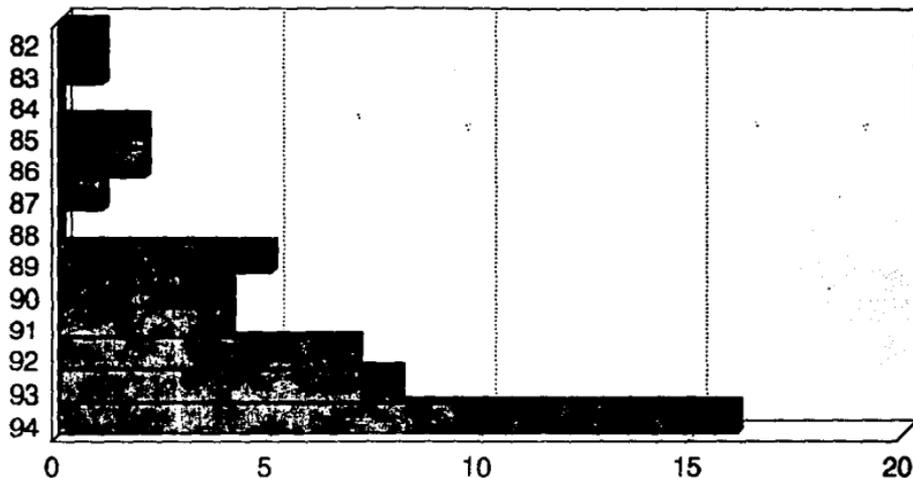
**ESTADIO IV**

- a)-Extensión al sistema nervioso central.
- b)-Afección a tejidos blandos y/o hueso.
- c)-Extensión a Médula ósea.

En los estadios metastásicos la sobrevida de éstos pacientes es 0% a 5 años en reportes de la literatura así como en nuestra experiencia. La utilización de esquemas de quimioterapia como Cisplatino más Etopósido ha mostrado ser efectivo en éste tipo de tumores,<sup>40,41</sup> por lo que en los últimos cinco años se ha incrementado su empleo en nuestro Instituto, lo que se aprecia en la grafica 1; así como la combinación de Ifosfamida más Etopósido.<sup>42</sup> En series del extranjero está reportado el rescate de éstos pacientes con Transplante autólogo de Médula ósea,<sup>41,43</sup> procedimiento que está a nuestro alcance.

**Gráfica 1**

**NUMERO DE CASOS AL AÑO EN QUE SE  
UTILIZO EL ESQUEMA DE CDDP-VP16**



## **JUSTIFICACION.**

La pérdida de la audición neurosensorial de alta frecuencia en la mitad de los niños tratados con dosis estándar de CDDP (60 a 100mg/m<sup>2</sup> por curso) ocasiona el empleo de aparatos de ayuda auditiva en una tercera parte de ellos (ya que la afección es bilateral). La severidad de la ototoxicidad es inversamente proporcional a la edad del paciente. La nefrotoxicidad es otro efecto colateral que se documenta como deterioro de la función tubular renal.<sup>47,51</sup> Los efectos colaterales de CDDP se han reportado ampliamente en la literatura mundial sobre todo en series de adultos y niños mayores.<sup>44,45</sup> La edad promedio de presentación de estos pacientes es de 28 meses,<sup>46</sup> sin embargo una buena parte de estos pacientes son aún menores, con una función renal no completamente madura.

El Etopósido (VP16) ocasiona como efecto colateral mielodepresión, hipotensión arterial y anafilaxia.<sup>52</sup> No existen reportes de la literatura que muestren la toxicidad y efectos colaterales de pacientes pequeños (lactantes) motivo por el que hemos decidido realizar ésta investigación, además de realizar una cohorte en la investigación de la sobrevida a corto plazo.

## **OBJETIVOS**

1. Conocer el número de pacientes que han recibido el esquema de CDDP VP16.
2. Conocer los efectos colaterales tóxicos de ésta combinación de fármacos.
3. Conocer la morbilidad y letalidad con éste esquema empleado y en su modalidad de rescate para pacientes con mala respuesta a esquemas previos.
4. Conocer la sobrevida a corto plazo.

## **HIPOTESIS**

- 1. La combinación de CDDP VP16 no es un esquema tóxico, es bien tolerado por pequeños pacientes.**
- 2. No existe mayor morbilidad con este esquema que con otros esquemas empleados previamente.**

## **MATERIAL Y METODOS.**

### **A) POBLACION OBJETIVO**

Pacientes con Retinoblastoma tratados con CDDP-VP16 en el periodo de enero de 1990 hasta enero de 1995, del Instituto Nacional de Pediatría.

Realizamos el estudio de manera retrospectiva, observacional, longitudinal y descriptiva.

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

- Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de RTB realizado en el departamento de Patología del INP que recibieron inicialmente CDDP-VP16.
- Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de RTB con mala respuesta a esquemas previos de quimioterapia en quienes se empleó CDDP-VP16.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- Pacientes que no tuvieron expediente completo.
- Pacientes que abandonaron el seguimiento a menos de 3 cursos de administración de CDDP-VP16
- Pacientes que no aceptaron tratarse con cualquier modalidad ofrecida en éste INP.

### **B) DISEÑO EXPERIMENTAL.**

Se investigó:

Registro del INP, registro en el Departamento de Patología, edad al diagnóstico, sexo, sitio de procedencia, estadificación Clínico-quirúrgica (Pratt), dosis de radioterapia y sitio anatómico de presentación, número de cursos de CDDP-VP16, otras drogas administradas, depuración de creatinina basal y

subsecuentes a cada curso de CDDP-VP16, potenciales evocados auditivos anormales en menores de 2 años y audiometría en mayores de ésta edad, episodios de neutropenia y fiebre y su relación con el número de cursos administrados de CDDP-VP16, además se registró cualquier otra complicación presentada durante el tratamiento de estos enfermos. En caso de existir infección se investigó la etiología del germen mediante el reporte del Servicio de Bacteriología de los cultivos tomados.

### **C) HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.**

Se anexa el formato utilizado.

### **ANALISIS E INTERPRETACION DE DATOS.**

Se llevó a cabo el análisis en el departamento de Oncología del INP mediante el equipo de cómputo del propio departamento con la paquetería de DBASE 4.0 Borland, para la captación de datos. Se llevaron a cabo la realización de medias, medianas, desviación estándar, prueba exacta de Fisher, curvas de sobrevida según fórmula de Kaplan-Meier, así como análisis de multivarianza con la paquetería de EPI5 y PRISM.

### **CONSIDERACIONES ETICAS.**

Dado que se trató de un estudio retrospectivo realizado sobre expedientes clínicos no existe ninguna implicación ética al respecto. Sin embargo, guardamos confidencialidad acerca de los enfermos así como de cualquier dato que pudiera dañar la intimidad de los mismos.

## RESULTADOS

Se analizaron 55 casos de pacientes con Retinoblastoma, de los cuales, la distribución por sexo fué: 28 (50.9%) de sexo masculino y 27 (49.1%) del sexo femenino, con una relación de 1.03 : 1.0 con  $p > 0.05$  (gráfica 2).

Los pacientes estuvieron en un rango de edad de entre 2 y 84 meses con media de 30 meses. La distribución por ojo afectado fue: Bilateral en 24 de los casos (43%), afección de ojo izquierdo en 20 pacientes (36.3%) y de ojo derecho en los 11 restantes (20%). (gráfica 3)

De acuerdo a la clasificación de Pratt por estadios clínico-quirúrgicos encontramos enfermedad metastásica en 20 pacientes (36.4%), orbitaria en 17 de ellos (30.9%), ocular en 16 (29.1%) y no clasificable en dos pacientes (3.6%). Esta distribución se aprecia en la gráfica 4.

Los órganos afectados de los veinte pacientes con estadio metastásico en orden de frecuencia fueron: Sistema Nervioso Central, médula ósea, hueso, ganglios e hígado. Tabla 4.

Treinta pacientes (54.5 %) recibieron esquema único de quimioterapia con CDDP-VP16 durante 9 meses y una mediana de 4 meses de tratamiento. Veinticinco pacientes (45.4%) lo recibieron como rescate por persistencia de la enfermedad o recaída de la misma. Los esquemas previos de tratamiento fueron: vincristina-ciclofosfamida (VCR-CFA) en 13 de 25 pacientes; vincristina, adriamicina y ciclofosfamida (VCR-ADR-CFA) en 12 de 25 pacientes; etopósido y ciclofosfamida (VP-CFA) en 9 de 25 pacientes; vincristina, adriamicina (VCR-ADR) en 5 de 25 pacientes. Diez pacientes recibieron más de un esquema de los mencionados. Tabla 5.

La distribución de las complicaciones secundarias al tratamiento fueron: infecciosas (en 20 pacientes); ototóxicas (12/55), renales (3/55), metabólicas (3/55) neurológicas (2/55). Tabla 6.

En las complicaciones infecciosas encontramos 10 pacientes con neutropenia y fiebre. Cinco de ellos la presentaron posterior a la administración de dos cursos de CDDP-VP16 y los cinco restantes entre el cuarto y quinto curso de este tratamiento. La colonización del catéter de permanencia sin endocarditis se presentó en 4 pacientes y con endocarditis bacteriana en dos casos. Dos pacientes presentaron sepsis severa que requirió hospitalización en la Unidad de Terapia Intensiva, con compromiso multiorgánico, después del 2º y 4º curso de CDDP-VP16, respectivamente. Un paciente desarrolló varicela como complicación infecciosa después del tercer curso de CDDP-VP16 y en otro se diagnosticó celulitis orbitaria en la órbita del ojo enucleado.

En los hemocultivos de dos pacientes con endocarditis bacteriana se aisló sólo gérmenes gram negativos: *Klebsiella pneumoniae*. Se documentó sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* en hemocultivos de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva. De los 4 pacientes con colonización de catéter sin endocarditis se aisló en uno *Serratia marcescens* y en otro *Klebsiella pneumoniae*.

Las infecciones ocasionadas por catéteres de permanencia con o sin endocarditis alcanzaron un 30% dentro del total de las complicaciones infecciosas.

Tres pacientes presentaron falla renal traducida como disminución en la depuración de creatinina hasta en un 50% con respecto a la inicial, sin desarrollar tubulopatía, posterior a la administración de entre 3 y 4 cursos de quimioterapia con CDDP-VP16.

La neuropatía periférica se presentó en un paciente y el daño neurológico severo en un paciente que recibió radioterapia y quimioterapia al mismo tiempo.

Refiriéndonos a ototoxicidad, se realizó seguimiento de la función auditiva en 40 de 55 pacientes que recibieron Cisplatino. En menores de 2 años mediante Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC) y en mayores de dicha edad, mediante Audiometría.

En 28 pacientes (70%) que recibieron de 2 a 9 cursos de CDDP, con edades entre 14 y 28 meses con media de 21 meses, se encontró audición normal bilateral.

Doce pacientes (30%), con edades entre 10 y 24 meses con media de 17 meses, que recibieron entre 3 y 7 cursos de CDDP, presentaron pérdida bilateral de tonos agudos por debajo de 5000 Hz (no existe pérdida de fonemas en las conversaciones) y, de éstos, sólo 4 (10%) por debajo de 2500 Hz (existe pérdida de fonemas en las conversaciones y distorsión de sonidos musicales), requiriendo aparatos de ayuda auditiva; esto lo ilustramos en la gráfica No. 5. El inicio de la hipoacusia se detectó por primera vez después del cuarto curso de quimioterapia.

Sólo se encontró un paciente que falleció por toxicidad de la quimioterapia (CDDP-VP16), después del 4º ciclo y presentó hemorragia intracraneana y datos de aplasia medular.

La sobrevida libre de enfermedad con esquema inicial de CDDP-VP16 es del 68% a 15 meses. (Gráfica 6)

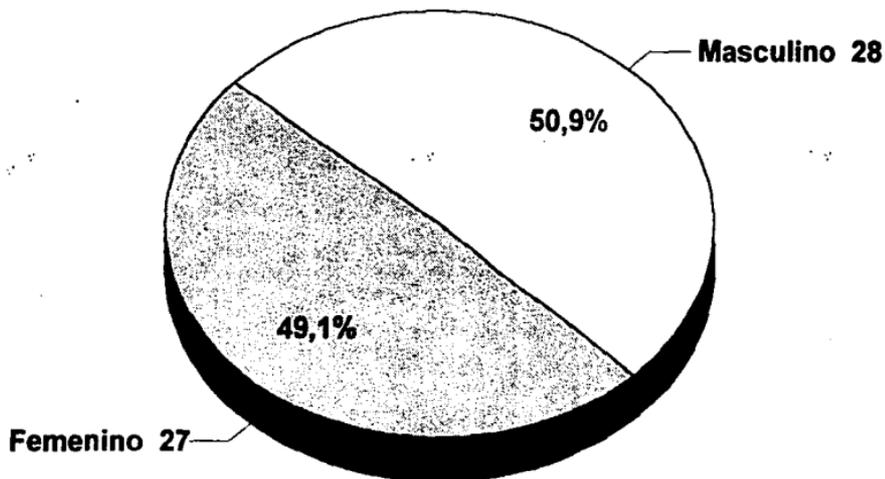
El estado actual de los pacientes que recibieron CDDP-VP16, como esquema único o como rescate se muestra en la Tabla No. 7.

En la modalidad de rescate secundario a persistencia o recaída de la enfermedad en pacientes con retinoblastoma avanzado la sobrevida libre de enfermedad es del 50% a 120 meses. (Gráfica 7)

Los pacientes que se encuentran vivos y sin actividad tumoral recibieron de 2 a 9 ciclos de CDDP-VP16.

**Gráfica 2**

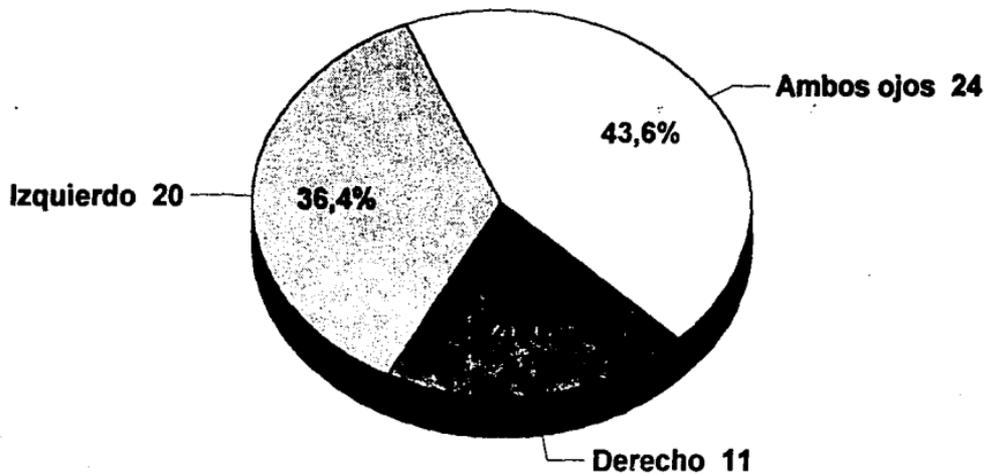
# **DISTRIBUCION POR SEXO**



**RELACION M:F 1.03 / 1.0**

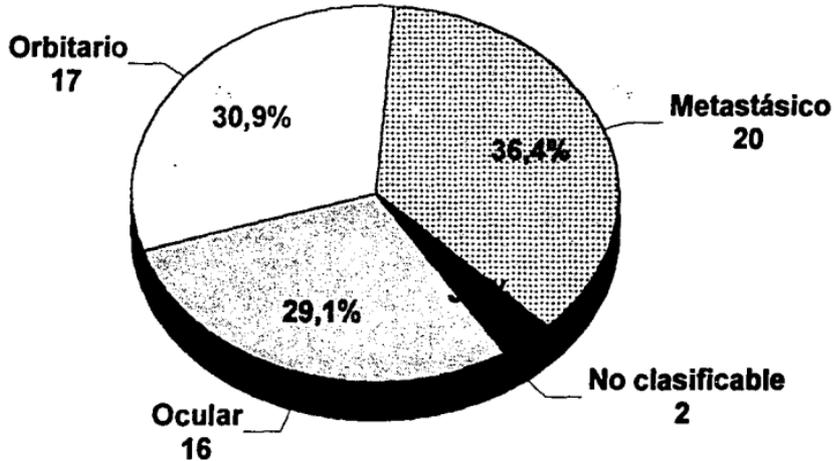
**Gráfica 3**

# **DISTRIBUCION POR OJO AFECTADO**



**Gráfica 4**

**DISTRIBUCION DE ACUERDO AL ESTADIO  
CLINICO-QUIRURGICO  
(Clasificación de Pratt)**



INP ONCOLOGIA

**TABLA 4**

**DISTRIBUCION DE ORGANOS AFECTADOS  
EN ESTADIOS METASTASICOS**

<b>Sitio de metástasis</b>	<b>No. de pacientes</b>
<b>Sistema Nervioso Central</b>	<b>17/20</b>
<b>Médula ósea</b>	<b>6/20</b>
<b>Hueso</b>	<b>4/20</b>
<b>Ganglios</b>	<b>1/20</b>
<b>Hígado</b>	<b>1/20</b>

\* Cuatro pacientes tuvieron más de un sitio de metástasis.

**TABLA 5**

**ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PREVIO A LA  
UTILIZACION DE CDDP-VP16**

<b>Esquema de tratamiento</b>	<b>No. de pacientes *</b>
<b>VCR-CFA</b>	<b>13/25</b>
<b>VCR-ADR-CFA</b>	<b>12/25</b>
<b>VP-CFA</b>	<b>9/25</b>
<b>VCR-ADR</b>	<b>5/25</b>

**\* Diez pacientes recibieron más de un esquema  
de los mencionados antes de iniciar con CDDP y VP16.**

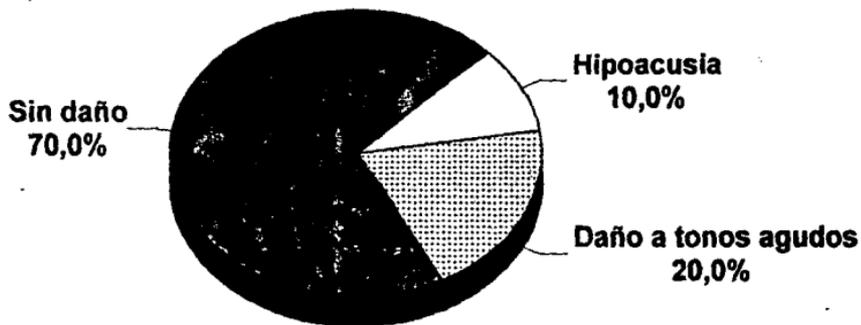
**TABLA 6**

**FRECUENCIA Y DISTRIBUCION DE LAS  
COMPLICACIONES EN RETINOBLASTOMA**

<b>Complicaciones</b>	<b>Número de pacientes</b>
<b>Infecciosas</b>	<b>20/55</b>
<b>Ototóxicas</b>	<b>12/55</b>
<b>Renales</b>	<b>3/55</b>
<b>Neurológicas</b>	<b>2/55</b>

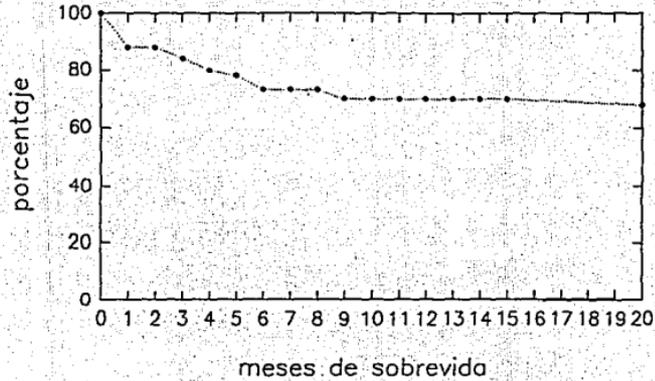
**Gráfica 5**

# **OTOTOXICIDAD SECUNDARIA A CDDP 40/55 PACIENTES**



Gráfica 6

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN  
PACIENTES TRATADOS SOLO CON  
CDDP-VP16 INICIALMENTE



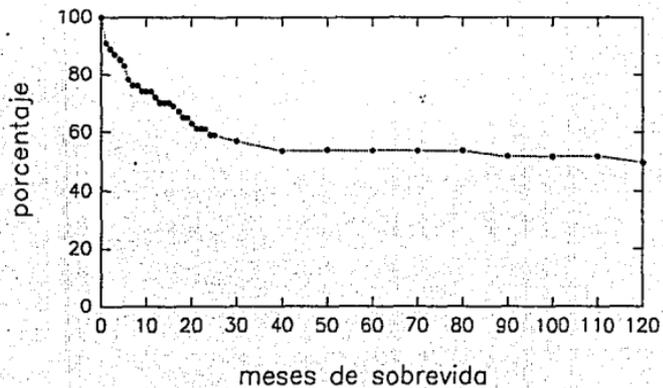
INP Oncología

**TABLA 7****ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENTES CON  
RETINOBLASTOMA QUE RECIBIERON CDDP-VP16**

<b>Estado actual</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Vivo sin actividad tumoral</b>	<b>28</b>	<b>50.9 %</b>
<b>Vivo con actividad tumoral</b>	<b>3</b>	<b>5.4 %</b>
<b>Abandono sin actividad tumoral</b>	<b>1</b>	<b>1.8 %</b>
<b>Abandono con actividad tumoral</b>	<b>6</b>	<b>10.9 %</b>
<b>Muerto con actividad tumoral</b>	<b>17</b>	<b>30.9 %</b>

Gráfica 7

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN  
PACIENTES QUE RECIBIERON CDDP-VP16  
EN MODALIDAD DE ADYUVANCIA Y RESCATE  
DE RETINOBLASTOMA AVANZADO



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## ANALISIS

El Cisdiaminodichloroplatino es un compuesto inorgánico, hidrosoluble, que se usa en la quimioterapia combinada del carcinoma testicular y ovárico metastásicos, tumores pulmonares, de vejiga, óseos y de cabeza y cuello. 48,49,50

La mayor toxicidad causada por CDDP es el deterioro acumulativo, relacionado con la dosis, de la función tubular renal que puede producir daños irreversibles.<sup>51</sup>

La ototoxicidad se manifiesta por tinnitus y pérdida auditiva de las frecuencias altas (4000 a 8000Hz). Puede ser uni o bilateral, tiende a ser más frecuente y severa con dosis repetidas y puede ser más pronunciada en los niños.<sup>51</sup> Induce degeneración celular, citolisis y cicatrización debido a que produce inhibición oxidativa y de las enzimas metabólicas de las células ciliadas externas localizadas en la vuelta basal de la cóclea, donde se tiene especificidad por la percepción de las frecuencias agudas del sonido.<sup>52</sup>

En nuestra serie se documentó falla renal en tres pacientes de 55, considerados éstos, por su edad, con función renal inmadura.<sup>51</sup> El porcentaje es menor al de otras series <sup>47</sup> ya que se administra el total de la dosis en tres a cinco días mediante infusión.<sup>53</sup>

La pérdida de tonos agudos (por debajo de 5000 Hz) se presentó en el 30% de los pacientes en los que se realizó seguimiento de la función auditiva, lo que es similar a lo reportado en otras series.<sup>47</sup>

El Etopósido (VP-16) pertenece al grupo de las Epipodofilotoxinas y su mecanismo de acción principal es por escisión de la espiral del ADN e inhibición de la topoisomerasa; dentro de sus efectos tóxicos importantes se encuentran mielodepresión, hipotensión y anafilaxia.<sup>52</sup> En nuestros pacientes la dosis administrada fué de 300mg/m<sup>2</sup> por curso en 3 días, lo que constituye la causa de la mielotoxicidad, que se manifestó dentro de las complicaciones como

neutropenia y fiebre, requiriendo hospitalización y empleo de antibióticos en 12/55 pacientes. Dos de estos desarrollaron sepsis severa con hospitalización en la Unidad de Terapia Intensiva del INP. Ninguno de éstos falleció.

La dosis utilizada no condicionó lamorbilidad severa para toda nuestra serie y sí ha incrementado el porcentaje de sobrevida con respecto a otros reportes de la literatura.<sup>53</sup> Aunque por el tiempo tan breve de seguimiento de nuestra serie es prematuro aseverar éste último concepto.

Los catéteres de larga permanencia utilizados en nuestra serie para la administración de Quimioterapia, resultaron útiles debido a la administración de infusiones continuas e hiperhidratación requerida en pacientes pequeños con vasos sanguíneos delgados. Debido al costo económico, el que se encuentra al alcance de las posibilidades de nuestros pacientes es el QUINTON (externo), el cual requiere permeabilizarse constantemente, aumentando el riesgo de colonización de los mismos. Mientras estos pacientes requieran quimioterapia en varios días de administración, consideramos que es indispensable la utilización de éstos, vigilando estrechamente datos de colonización.

La sobrevida libre de enfermedad reportada es del 40% en estadio orbitario y del 20% en estadio metastásico,<sup>46</sup> para la serie global en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. La serie que presentamos de pacientes que recibieron CDDP-VP16 como esquema único de quimioterapia tiene a 15 meses de seguimiento una sobrevida del 68% ( $p < 0.004$ ).

La sobrevida de los pacientes que recibieron CDDP-VP16 como rescate es del 50% a 120 meses. (Gráfica 7)

La morbilidad reportada en nuestra serie es debido principalmente a varios factores: utilización de catéteres de permanencia, edad de los pacientes, factores inherentes a los medicamentos quimioterápicos empleados (nefrototoxicidad, ototoxicidad y mielotoxicidad).

## BIBLIOGRAFIA

1. Cerdá N. Alemany P. Peydró A. Retinoblastoma, morphologic, ultrastructural and scanning electron microscopy study. *Archivos de Neurobiología*. 1989,52: 301-6.
2. Shuangshostli S. Chaiwaun B.A. Study of 39 retinoblastomas with particular reference to morphology, cellular differentiation and tumor origin. *Histopathology* 1989, 15:113-24.
3. Devesa S. The incidence of Retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1975,80;263-265.
4. Greene D. R. In diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children. Boston, Martinus Nijhof, 1985. pp90-128.
5. Bunin G. Petrakova A. Occupations of parents of children with Retinoblastoma: A report from the children's cancer study group. *Cancer Research* 1990 50: 7129-7133 .
6. Francois J. Matton Mth. Genesis and genetics of Retinoblastoma. *Ophthalmologica*. 1975,170:405-425.
7. Bhatnagar R. Vine A. Diffuse infiltrating Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991,98:1657-61.
8. Lueder G. Judisch G. Endophytic vs exophytic of unilateral retinoblastoma: Is there any real difference. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 1991 28:240.
9. Michelson J. Felberg N. Fetal antigens in Retinoblastoma. *Cancer*. 1976,37:719-23.
10. Kaneko A. Tumor Markers-our experience. *Tumor markers in Ophthalmology. Gap to Kagaku Ryocho*. 1991,18:2353-6.
11. Wang C. Significance of the lactate dehydrogenase level in aqueous humor in the diagnosis of retinoblastoma. *Chung-Hua Yen Ko Tsa Chich*. 1989, 25:289-91.

12. White L. Evaluation response to chemotherapy in retinoblastoma heterotransplanted to the eyes of the nude mice. *Lancet Chemotherapy & Pharmacol* 1989; 23: 63-7.
13. Nucci P. Modorati G. Comparative evaluation of echography and C.A.T. in diagnosing retinoblastoma. *Minerva Pediatrica* 1989; 41:129-31.
14. Meli F. Boccarelli C. Meningeal dissemination of Retinoblastoma. CT findings in eight patients. *AJNR* 1990; 11:983-6.
15. Benhamou E. Borges J. Magnetic resonance imaging in retinoblastoma. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 1989; 26:276-80.
16. Abramson D. The focal treatment of retinoblastoma with emphasis on xenon arc photocoagulation. *Acta Ophthalmologica-Supp.* 1989; 194:3-63.
17. Pratt C. Skeletal scintigraphy in patients with bilateral retinoblastoma. *Cancer*. 1990; 65:26-8.
18. Shields J. Parsons H. Lesions simulating R. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 1991; 28:338-40.
19. Ellsworth R. The practical management of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1969; 67:462-534.
20. Magrann J. Abramson D. Ellsworth R. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989; 96:217-22.
21. Jadjstilianou T. Greco G. Recurrent and new tumors during conservative treatment of bilateral retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatrics & Genetics*. 1991; 12:79-84.
22. Marcus D.M. Histopathological verification of Verheff's 1918 irradiation cure of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1990; 97:221-4.
23. Pratt C. Management of malignant solid tumors in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 1972; 19: 1141-55.
24. White L. Chemotherapy in retinoblastoma. Current status & future directions. *American Journal of Pediatric Hematology-Oncology*. 1991 13:189-201.

25. Shields J. Shields C. Treatment of retinoblastoma with cryotherapy. Transactions-Pennsylvania. Academy of Ophthalmology & Otolaryngology. 1990,42:977-80.
26. Shields J. Shields C. Treatment of retinoblastoma with photocoagulation. Transactions-Pennsylvania Academy of Ophthalmology & Otolaryngology. 1990,42:951-4.
27. Tasso M. Ferris J. Retinoblastoma: multidisciplinary treatment in a group of 32 patients. Anales Españoles de Pediatría. 1990,33:343-8.
28. Lam B. Judisch G. Visual prognosis in macular retinoblastomas. American Journal of Ophthalmology. 1990,110:229-32.
29. Foote R. Earle J. External beam irradiation for retinoblastoma: patterns of failure and dose response analysis. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1989, 16:823-30.
30. Abramson D. Geradi C. Radiation regression in treated retinoblastoma: 7 to 21 years later. Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus 1991,28:108-12.
31. Amendola B. Markoe A. Radiotherapy in retinoblastoma. Cancer 1990,66:21-6.
32. Fass D. McCormick B. Cobalt 60 plaques in recurrent retinoblastoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1991,21: 625-7.
33. Amendola B. Markoe A. Analysis of treatment results in 36 children with retinoblastoma treated by scleral plaque irradiation. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1989,17:63-70.
34. Shields J. Gibling M. Epiescleral plaque radiotherapy in retinoblastoma. Ophthalmology. 96:530-7, 1989.
35. Shields J. Shields C. Current treatment of retinoblastoma. Transactions-Pennsylvania Academy of Ophthalmology & Otolaryngology. 1989,41:818-22.
36. Brooks H. Meyer D. Shields J. Removal of radiation induced cataracts in patients treated for retinoblastoma. Archives of Ophthalmology. 1990,108:1701-8.

37. Messmer E. Fritze H. Long Term treatment effects in patients with bilateral retinoblastoma: ocular and midfacial findings. *Graefes Archive for clinical & Experimental Ophthalmology*. 1991, 29:309-14.
38. White L. Chan K. Tissue concentration of doxorubicin in animal model with engrafted intraocular tumors. *In Vivo* 1989, 3:315-7.
39. Chan H. Canton M. Chemosensitivity and multidrug resistance to antineoplastic drugs in retinoblastoma line cells. *Anticancer Research*. 1989, 9:469-74.
40. Zelter M. Damel A. A prospective study of the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer*. 1991, 68:1685-90.
41. White L. Chemotherapy for retinoblastoma: where do we go from here?. *Ophthalmic Paediatrics & Genetics*. 1991, 12:79-84.
42. Davies S. Pearson A. A phase II study of ifosfamide as a single drug in children. *Cancer Chemotherapy & Pharmacol* 1992, 24 Supp 1: S11-13.
43. Saleh R. Gross S. Metastatic retinoblastoma successfully treated with immunomagnetic purged autologous bone marrow transplantation. *Cancer*. 1988, 62:2301-3.
44. White L. Johnston H. Jones R. Mameghan H. Postoperative chemotherapy without radiation in young children with malignant non astrocytic brain tumors. A report from the Australia and New Zealand Childhood Cancer Study Group. *Cancer-Chemother-Pharmacol*. 1993, 32:403-6.
45. Douek E. Kingston J. Malpas J. Platinum based chemotherapy for recurrent CNS tumours in young patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1991, 54:722-5.
46. Leal C. En Rivera Luna R. Diagnóstico del Niño con Cáncer. Pags. 201-209. Mosby 1994 Spain.
47. Brock P. Bellman S.C. Yeomans E. Pinkerton R. Pritchard J. Cisplatin Ototoxicity in Children: A Practical Grading System. *Medical and Pediatric Oncology* 1991, 19:295-300.
48. Brock P. Pritchard J. Ototoxicity of high dose cisplatin in children. *Medical Pediatric Oncology* 1988; 5:368-399.

49. Dini G. Lanino E. Resistant and relapsing neuroblastoma improved response rate with a new multiagent regimen (oc-hdp) including high dose cisplatinium. *Medical and Pediatric Oncology*. 1987; 15:118-123.
50. Ozols R. Cisplatin dose intensity. *Seminars in Oncology*. 1989;16:40.
51. Goodman G.A. Goodman L. Cisplatino. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ed. Panamericana, México, pp 1225-1226, 1986.
52. Behrman R. Kliegman R. *Quimioterapia Antineoplásica*. Nelson Tratado de Pediatría. Ed. Interamericana-Mc Graw -Hill. pp 1570, 1992.
53. Brockman J. Ellsworth R. Orbital extension of retinoblastoma: a clinico pathological study. *Can J Ophthalmol*. 1978; 13:72-80.