

11260



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA <sup>de</sup> MEXICO



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

“REPORTE PRELIMINAR DE UN ESQUEMA DE  
QUIMIOTERAPIA DE TRES DROGAS PARA  
RETINOBLASTOMA METASTASICO”

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA  
MEDICA PEDIATRICA**  
P R E S E N T A :  
**DRA. AMPARO PLATA GARCIA**

43239

**I. N. P.** MEXICO, D. F.

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

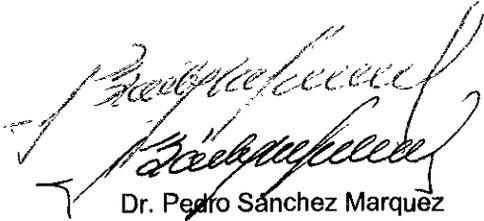
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

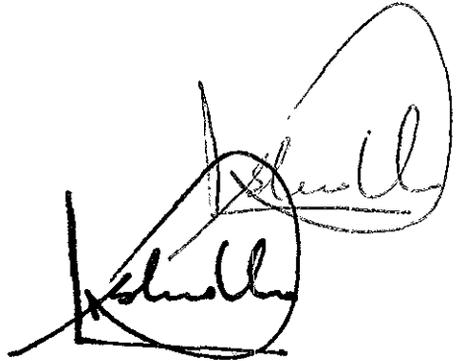
SIN

PAENITENTIA

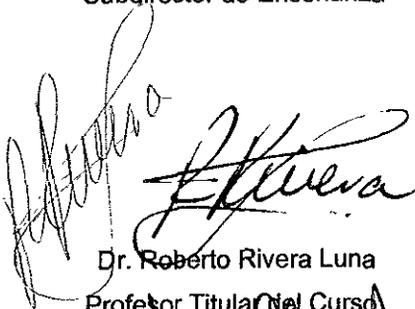
**REPORTE PRELIMINAR DE UN ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE TRES  
DROGAS PARA RETINOBLASTOMA METASTASICO  
HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS**



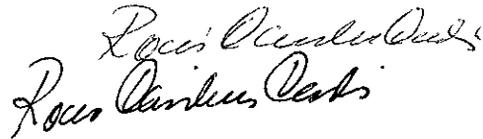
Dr. Pedro Sánchez Márquez  
Subdirector de Enseñanza



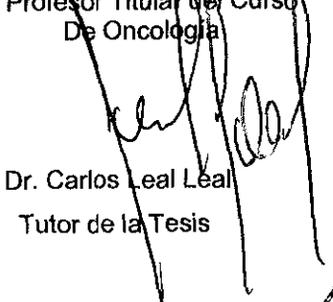
Dr. Luis Heshiki Nakandakari  
Jefe del Departamento de  
Pre y Posgrado



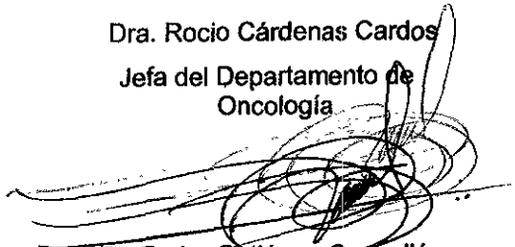
Dr. Roberto Rivera Luna  
Profesor Titular del Curso  
De Oncología



Dra. Rocio Cárdenas Cardos  
Jefa del Departamento de  
Oncología



Dr. Carlos Leal Leal  
Tutor de la Tesis



Dr. Pedro Gutiérrez Castellón  
Co-Tutor de la Tesis



# **REPORTE PRELIMINAR DE UN ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE TRES DROGAS PARA RETINOBLASTOMA METASTASICO**

**DRA. AMPARO PLATA GARCIA\*, DR. CARLOS LEAL LEAL\*\*.**

**Medico Residente de V año de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, \*\*Medico Adscrito al servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de pediatría. México, D.F.**

## **RESUMEN**

**INTRODUCCION:** El Retinoblastoma es la neoplasia intraocular maligna más común de la niñez. En los países en vías de desarrollo se diagnostica en la mayoría de los casos en etapas avanzadas. La literatura refiere a estos pacientes como incurables. Reportamos el primer corte con 10 pacientes con un esquema intenso de quimioterapia evaluando toxicidad, así como respuesta inicial y status actual de esta cohorte de pacientes.

**OBJETIVO:** Conocer la eficacia de la combinación de tres agentes quimioterapéuticos como son la ciclofosfamida, el cisplatino y etopósido en combinación en el tratamiento de retinoblastoma metastasico. Adicionando a radioterapia

**MATERIAL Y METODOS:** Se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico histopatológico de retinoblastoma metastásico tratados por el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, en un esquema programado a 7 cursos con evaluación por clínica e imagen al 4° curso para registrar respuesta inicial. Todos los pacientes tuvieron seguimiento con tomografía cerebral y/o resonancia magnética además de aspirado biopsia de médula ósea y estudio óseo de medicina nuclear.

**RESULTADOS:** De los 10 pacientes incluidos 7 presentaron metástasis a Hueso, 6 presentaron metástasis al Sistema Nervioso Central, con extensión al líquido cefalorraquídeo 3 y uno a la médula ósea. Un paciente abandonó tratamiento, 9 fueron evaluables. En la evaluación al 4° curso presentaron respuesta parcial 4/9, 2/9 aún no son evaluables por imagen, 2/9 con respuesta completa y 1/9 sin respuesta. La sobrevida global fue de 60% y una SLE de 40%.

**CONCLUSIONES:** Podemos concluir en este reporte que el numero de pacientes incluidos aun es muy pequeño para dar soporte a una evaluación adecuada del esquema de quimioterapia. Debemos continuar un seguimiento estrecho de estos pacientes y realizar una nueva evaluación de este esquema de quimioterapia.

Debemos de continuar trabajando en el diseño de nuevas estrategias de tratamiento como es el uso de nuevas drogas basado en la biología molecular de este tipo de tumor, así como nuevas estrategias de radioterapia.

## **ANTECEDENTES**

El Retinoblastoma es la neoplasia maligna intraocular más común de la niñez <sup>1</sup>. La incidencia de esta neoplasia se reporta en un caso por cada 18.000 a 30.000 nacidos vivos en E.E.U.U. y ocupa el 0.6 a 3% de todos los tumores pediátricos <sup>2</sup>, Se conocen dos formas de presentación clínica, esporádica y la forma hereditaria, aunque todos se consideran congénitos <sup>3</sup>. En los países en vías de desarrollo se diagnostica en la mayoría de los casos en etapas avanzadas <sup>1,4</sup>, Los sitios de metástasis que se presentan en esta neoplasia son a hueso (H), médula ósea (MO), Sistema nervioso central (SNC), ganglios linfáticos y rara vez a Pulmón o Hígado <sup>1</sup>.

Clínicamente este tumor presenta un patrón de diseminación por extensión directa por contigüidad a los tejidos de la órbita y al nervio óptico, por vía hematológica y por diseminación linfática a médula ósea y hueso y ganglios linfáticos. Todos los retinoblastomas tienden a invadir el nervio óptico llegando a través de las meninges a invadir el SNC. La diseminación linfática ocurre en mucho menor porcentaje ya que el ojo no tiene drenaje linfático <sup>5</sup>. La diseminación hematológica se manifiesta como metástasis a hueso, cerebro u otros órganos como médula ósea. Los primeros síntomas de enfermedad metastásica son; anorexia, pérdida de peso, vómitos, cefalea, convulsiones y otros síntomas neurológicos.

Después de la aplicación de tratamiento convencional con enucleación, quimioterapia y radioterapia, o tratamiento local con fotocoagulación o crioterapia la sobrevivencia de los pacientes con retinoblastoma en estadios tempranos es cerca del 100% <sup>6</sup>, sin embargo, en los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica al diagnóstico, o que presentan progresión de la enfermedad durante el tratamiento rara vez sobreviven <sup>7</sup>. Como factores de riesgo para un retinoblastoma metastásico o para el desarrollo de estas se conocen los siguientes: Invasión masiva a coroides <sup>1,3</sup>, enfermedad en nervio óptico al corte, Invasión a tejidos orbitarios al momento del diagnóstico <sup>1</sup>, estando todos estos relacionados directamente con un diagnóstico tardío <sup>8</sup>.

La combinación de drogas ha demostrado ser superior a un tratamiento quimioterapéutico con monodroga para la producción de efecto antitumoral <sup>9</sup>.

Considerando que el retinoblastoma es un tumor maligno de la retina neural embrionaria y su similitud con otros tumores neuroectodérmicos (neuroblastoma) al presentar un origen común de las células de la cresta neural se han utilizado esquemas de quimioterapia basados en la biología de estos tumores que combinan ciclofosfamida, adriamicina, cisplatino y etopósido aunado a radioterapia local<sup>9</sup>.

El retinoblastoma es además un tumor que es sensible a radioterapia, dentro de la literatura se reporta buen control de la enfermedad con esta modalidad de tratamiento, utilizándose entre 30-40 Gy como dosis adecuada, con estas dosis se han reportado secuelas como son cataratas secundarias a radiación las cuales han sido posible la corrección quirúrgica de éstas<sup>7,8,9,10</sup>.

Se ha referido en la literatura la utilización de altas dosis de radiación como terapia de rescate en retinoblastomas en recaída, con dosis entre 40 a 60 Gy encontrando buen control de la enfermedad local dentro del primer año post radiación, pero la incidencia de segundas neoplasias ha incrementado hasta un 20-30% de estos pacientes<sup>10,11</sup>.

Dentro de las segundas neoplasias encontradas en estos pacientes en los que se utiliza radioterapia las más frecuentes son sarcomas, tanto de partes óseas como de partes blandas, así como leucemia aguda no linfoblástica. Esto se considera secundario a que estos pacientes son genópatas, así como al uso de radioterapia y quimioterapia<sup>11,12</sup>.

## ***JUSTIFICACION***

Los pacientes con enfermedad metastásica presentan una sobrevida muy baja, y en especial la de los pacientes con metástasis al SNC. La intención de este trabajo es probar una combinación de drogas que produzcan una mejor respuesta con baja morbilidad y ha un costo accesible para mejorar la sobrevida de los pacientes con retinoblastoma metastásico.

## ***OBJETIVO***

Conocer la eficacia y toxicidad de la combinación de tres agentes citostáticos como son la ciclofosfamida, el cisplatino y el etopósido en el tratamiento de retinoblastoma metastásico.

## ***HIPOTESIS***

El esquema de quimioterapia basado en la combinación de Ciclofosfamida, Cisplatino y Etoposido es efectivo para el tratamiento del retinoblastoma metastasico.

## ***MATERIAL Y METODO***

Del total calculado de la muestra, se incluyeron hasta el momento del corte 10 pacientes entre 0 y 240 meses, de cualquier género, con diagnóstico histopatológico de retinoblastoma metastásico tratados por el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría a partir de Abril de 1998, los estudios de extensión incluyeron Tomografía Axial computada simple y contrastada o Resonancia Magnética Nuclear de Sistema Nervioso Central y órbitas, biopsia de médula ósea, citología de líquido cefalorraquídeo y gamagrama óseo.

## ***CRITERIOS DE INCLUSION***

1. Edad entre 0 – 240 meses.
2. Género masculino o femenino.
3. Diagnóstico histopatológico de retinoblastoma metastásico (Estadio IV).
4. Sin tratamiento oncológico previo.

5. Que firmen la carta de consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1- Contraindicación para la administración de ciclofosfamida, cis-platino, etopósido y/o ciclofosfamida.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- 1- Toxicidad grado IV según los criterios de la OMS que impida continuar con la administración del protocolo de quimioterapia.
- 2- Alta voluntaria.

### **DESCRIPCION DEL METODO**

Al momento de escribir este reporte preliminar se incluyeron los 10 primeros pacientes con diagnóstico histopatológico de retinoblastoma metastásico tratados por el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría a partir de Abril de 1998. Los estudios de extensión incluyeron Tomografía Axial computada simple y contrastada (TAC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de SNC y órbitas o ambas, biopsia de médula Osea (BMO), Citología de líquido cefalorraquídeo (LCR) y Gamagrama Oseo (GO). Estos estudios se realizaron al diagnóstico, los estudios que fueron positivos al diagnóstico se repitieron después de 4 cursos de quimioterapia para evaluar respuesta, todos los estudios iniciales se volvieron a realizar al terminar tratamiento para evaluar el inicio de vigilancia.

A todos los pacientes incluidos en este protocolo se les realizó la medición de pruebas de función renal tanto glomerulares como tubulares antes de iniciar tratamiento y antes de la aplicación de cada curso de quimioterapia, para lo que se hizo recolección de orina y química sanguínea completa analizando la depuración de creatinina, fracción excretada de sodio, fracción excretada de potasio, fracción excretada de magnesio y fracción excretada de calcio.

Se realizaron potenciales evocados auditivos y valoración de audiología antes del inicio de cada esquema de quimioterapia para la monitorización de ototoxicidad dada por la administración de cis-platino.

Cada ciclo de quimioterapia se aplicó teniendo como parámetros hematológicos, hemoglobina mayor de 10 gm/dl, neutrófilos totales más de 1.000, plaquetas de 150.000 o más, así como una exploración física sin datos de foco infeccioso. Antes de la aplicación de cada ciclo se realizaron pruebas de función renal, audiológica, se solicitó examen general de orina diario, así como labstix en orina 3 veces al día.

Durante la administración del ciclo de quimioterapia se hiperhidrató al paciente con soluciones a 3.000 ml por metro cuadrado de superficie corporal, hasta tener 100 cc por metro cuadrado por hora de diuresis como preparación para el inicio de cada ciclo de quimioterapia.

El esquema de quimioterapia se administró de la siguiente forma:

- 1- Ciclofosfamida a 200 mgm<sup>2</sup> por 6 dosis cada 12 horas en infusión de 1 hora los días 1, 2 y 3.
- 2- Cisplatino 100 mgm<sup>2</sup>di en infusión de 3 horas el día 1, la infusión se hará con una carga previa de solución fisiológica a 400 mgm<sup>2</sup> para 1 hora, seguida de administración de manitol 30 mgm<sup>2</sup> en infusión de 30 minutos, seguida de la administración del cis-platino. Posterior a la administración del cis-platino de administrara otra carga de solución fisiológica a 400 mgm<sup>2</sup> para infusión de 1 hora, seguida de infusión de manitol a 30 mgm<sup>2</sup> para 30 minutos y 6 horas después de terminar la infusión de cis-platino de administrara manitol a 60 mgm<sup>2</sup> para infusión de 1 hora.
- 3- Etopósido 100 mgm<sup>2</sup>dia los días 1, 2 y 3, diluido en solución 1:1 con una concentración de 4 ml de solución por cada mg de etopósido para infusión de 24 horas.

Este esquema se aplicó cada 21 días por 7 ciclos. Después de 4 cursos de quimioterapia se evaluó la respuesta al tratamiento con estudios de imagen (TAC O RMN), gammagrafía ósea, biopsia de médula ósea en caso de que inicialmente esta fuera positiva y LCR en el mismo caso. Se aplicó radioterapia a dosis de 40 Gy de acuerdo a los sitios afectados en cada paciente al término de los 7 cursos de quimioterapia,

## **CRITERIOS DE RESPUESTA**

Se definió Enfermedad Progresiva (EP) a la evidencia radiológica de aumento del volumen tumoral, o a la aparición de mayor número de metástasis o en sitios que se encontraban negativos para infiltración neoplásica al diagnóstico, Sin Respuesta (SR) cuando no se evidencio modificación de las medidas del tumor, pero no se encontró evidencia de progresión de la enfermedad, Respuesta Parcial (RP) cuando radiológicamente se encontró evidencia de una respuesta mayor del 50%. Respuesta Completa (RC) cuando no se presentaron datos clínicos o por imagen de la enfermedad. El estado actual de los pacientes fue considerado como Ausente con tumor activo (AC) a los pacientes que no recibieron tratamiento completo y dejaron de asistir mas de dos meses a la consulta con datos clínicos de tumor activo. Ausente sin tumor activo (AS) a los pacientes que no concluyeron tratamiento y que dejaron de acudir a la consulta por mas de dos meses de la ultima fecha, sin manifestación clínica de actividad tumoral. Muerto con tumor (MC) a los pacientes que fallecieron por actividad tumoral. Muerto sin tumor (MS) a los Pacientes que fallecieron por causa diferente a actividad tumoral, Vivo con tumor (VC) a los Pacientes que continúan vivos pero con datos clínicos o radiologicos de actividad o progresión tumoral. Vivo sin tumor (VS) a los pacientes que se encuentran vivos y sin datos clínicos o radiologicos de actividad tumoral

## **ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA:**

<b>DROGA/ SEMANA</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>18</b>
<b>CICLOFOSFAMIDA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>ETOPOSIDO</b>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>CIS-PLATINO</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>

DOSIS: CICLOFOSFAMIDA: 300 mg/m<sup>2</sup> por dosis, en infusión de 1 hora cada 12 horas por 6 dosis. ETOPOSIDO: 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas los días 1,2 y 3. CIS-PLATINO: 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 4 horas el día 1 de cada ciclo.

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

Se capturó la información a través de Excell, se analizaron a través del paquete spss versión 8.0, la información se describió utilizando medianas y valores mínimos y máximos.

Se efectuó calculo de porcentaje de sitios de metástasis, sexo, eventos de toxicidad.

## **ETICA**

El tratamiento actual para retinoblastoma metastásico se basa en 7 ciclos de carboplatino combinado con VP-16, con el cual hasta el momento la sobrevida para pacientes con infiltración a nivel de sistema nervioso central es 0 en nuestro instituto, este esquema de quimioterapia se ha diseñado basado en la biología molecular propia de este tumor, siendo la intención de la intensificación lograr una sobrevida de al menos un 50% en estos pacientes ofreciendo un esquema con baja morbilidad a un costo accesible.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Por ser un protocolo de investigación productivo es necesario contar con la autorización de los padres o de la persona legalmente responsable del paciente previa explicación amplia y completa de lo que consiste la investigación y los riesgos a los que será sometido el paciente.

## **RESULTADOS**

Entre abril de 1998 y enero 1999 un total de 10 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma metastásico fueron incluido en este esquema de quimioterapia en nuestra institución, en todos los casos se realizó enucleación confirmándose el diagnóstico histopatológico de retinoblastoma. En todos los pacientes se realizaron estudios de extensión, los cuales incluyeron Tomografía Axial computada (TAC), Gamagrafía Osea (GO), Aspirado y Biopsia de médula ósea (AMO; BMO), citocentrifugado en búsqueda de células neoplásicas en Líquido

Cefalorraquídeo (LCR). En algunos pacientes con sospecha de infiltración a nivel de sistema nervioso central se le realizó Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

De los 10 pacientes incluidos en este protocolo 80% fueron de sexo masculino, la mediana de edad al diagnóstico fue 39 meses con un mínimo de 18 y máximo de 58 meses, con una mediana de tiempo de evolución de 15 meses, siendo el tiempo de evolución mínimo de 1 mes y máximo 52 meses; 5 pacientes presentaron el ojo izquierdo como el afectado, 3 pacientes con afectación del ojo derecho y 2 pacientes presentaban afectación bilateral (Tabla 1).

En cuanto a los sitios de metástasis en orden de frecuencia se encontró que la infiltración a Sistema Nervioso Central fue el sitio mas frecuente encontrándose en el 80% de los pacientes (Tabla 2),

De los 10 pacientes solo fueron evaluables para este reporte preliminar 9, ya que la paciente numero dos solo recibió 2 cursos de quimioterapia y solicito su alta voluntaria por lo que se clasificó su estado actual como ausente con tumor (AC), esta paciente se estatificó como estadio metastásico por presentar infiltración a nivel de sistema nervioso central por imagen de TAC y LCR positivos al diagnóstico.

#### QUIMIOTERAPIA:

Se aplicaron un total de 53 cursos de quimioterapia hasta el momento del corte de este estudio, en los cuales 4 pacientes completaron 7 cursos, 2 pacientes habían recibido 6 cursos, 1 paciente 5 cursos, 1 paciente 4 cursos y 2 pacientes habían recibido dos cursos.

#### TOXICIDAD:

De un total de 53 cursos de quimioterapia administrados se encontró 24 episodios de Neutropenia y Fiebre, sin foco infeccioso evidente, requiriendo de tratamiento con antibióticos de amplio espectro intravenoso, con una mediana de hospitalización de 7 días con tiempo de hospitalización mínimo de 3 y máximo de 18 días, no se logró aislar agente infeccioso en ningún caso por hemocultivo o urocultivo.

Se observó en dos pacientes mucositis que impedía la tolerancia a la vía oral, con un tiempo de duración de 3 a 5 días, un paciente presentó varicela el cual no fue necesario hospitalizarlo.

En ningún paciente se encontró alteración de la función a nivel renal, un paciente presentó datos de hipoacucia a sonidos agudos sin ocasionar sintomatología o impedimento para la realización de sus actividades cotidianas.

#### **RADIOTERAPIA:**

De los diez pacientes incluidos en el estudio se administró radioterapia a 7 pacientes, (dosis de 40 Gy), 5 pacientes a cráneo y órbitas, 1 paciente a órbitas y mandíbula y 1 paciente a cráneo, órbitas y neuroeje.

En tres pacientes no se administró radioterapia ya que por la edad de los pacientes se prefirió dejar como última etapa del tratamiento en espera de que se complete el crecimiento del macizo facial.

Durante la administración de radioterapia se presentaron 3 episodios de neutropenia y fiebre, en los cuales en un caso se encontró foco infeccioso a nivel de vías respiratorias bajas diagnosticándose neumonía tanto clínica como radiológicamente.

#### **RESPUESTA A TRATAMIENTO:**

Hasta el momento del corte de este protocolo se evaluó la respuesta al cuarto curso, ya que la acción de la quimioterapia sobre el tumor requiere de la administración de por lo menos 4 cursos. De los 7 pacientes evaluables, 2 presentaron respuesta completa (RC), 4 presentaron respuesta parcial (RP) y uno sin respuesta (SR).

Durante la aplicación de quimioterapia 4 pacientes con metástasis a sistema nervioso central presentaron progresión de la enfermedad (PE) tanto clínica como por imagen falleciendo con datos de muerte cerebral secundaria a edema cerebral severo, dos de estos pacientes habían recibido 7 cursos de quimioterapia y al verificarse progresión tumoral iniciaron radioterapia en el intento de que entraran en remisión, dos de 9 pacientes habían recibido 6 cursos de quimioterapia al

momento de confirmarse la progresión tumoral e igualmente pasaron a recibir radioterapia a cráneo y órbitas después de recibir el 6 curso de quimioterapia. en estos cuatro pacientes la respuesta al cuarto curso fue 3 con respuesta parcial (RP) y un paciente sin respuesta (SR)

Después de 7 cursos de quimioterapia y radioterapia se encuentra dos pacientes en vigilancia, con un seguimiento de 7 meses cada uno, sin datos de actividad neoplásica, dos pacientes se encuentran en estudios de extensión para evaluar inicio de vigilancia, un paciente falta de recibir él ultimo curso de quimioterapia para posteriormente pasar a radioterapia y realizarse estudios de extensión para valorar el inicio de vigilancia, dos pacientes aun no son evaluables ya que solo han recibido dos cursos de quimioterapia y se requieren 4 para que la respuesta sea evaluable

Hasta el momento encontramos una sobrevida global de 60%, con sobrevida libre de enfermedad de 40% con una mediana de 7 meses, con mínimo de 2.1 y máximo de 20.33 meses con un seguimiento de 21 meses (Tabla 3).

## **DISCUSIÓN**

EL Retinoblastoma metastásico está relacionado directamente con un diagnóstico tardío y empieza a convertirse en un problema de salud publica en los países en vías de desarrollo <sup>1</sup>, por lo que el objetivo de este trabajo es ofrecer un esquema de quimioterapia efectivo y económicamente accesible.

Dentro de la literatura se han reportado diferentes esquemas de quimioterapia en busca de poder ofrecer una mejor sobrevida a los pacientes con enfermedad metastásica, en especial a los que presentan infiltración a nivel de sistema nervioso central <sup>2,3,4</sup>, ya que la historia natural de estos pacientes hasta el momento es que fallecen por progresión tumoral la cual ocasiona un edema cerebral severo presentándose posteriormente muerte cerebral.

Dentro de los esquemas de quimioterapia utilizados como tratamiento en retinoblastoma se encuentra combinaciones de esquemas con vincristina (con respuesta de 16%), ciclofosfamida (con una respuesta de 47%), doxorubicina (con respuesta de 33%), ifosfamida (la cual se ha reportado que produce una corta

momento de confirmarse la progresión tumoral e igualmente pasaron a recibir radioterapia a cráneo y órbitas después de recibir el 6 curso de quimioterapia. en estos cuatro pacientes la respuesta al cuarto curso fue 3 con respuesta parcial (RP) y un paciente sin respuesta (SR)

Después de 7 cursos de quimioterapia y radioterapia se encuentra dos pacientes en vigilancia, con un seguimiento de 7 meses cada uno, sin datos de actividad neoplásica, dos pacientes se encuentran en estudios de extensión para evaluar inicio de vigilancia, un paciente falta de recibir él ultimo curso de quimioterapia para posteriormente pasar a radioterapia y realizarse estudios de extensión para valorar el inicio de vigilancia, dos pacientes aun no son evaluables ya que solo han recibido dos cursos de quimioterapia y se requieren 4 para que la respuesta sea evaluable

Hasta el momento encontramos una sobrevida global de 60%, con sobrevida libre de enfermedad de 40% con una mediana de 7 meses, con mínimo de 2.1 y máximo de 20.33 meses con un seguimiento de 21 meses (Tabla 3).

## **DISCUSIÓN**

EL Retinoblastoma metastásico está relacionado directamente con un diagnóstico tardío y empieza a convertirse en un problema de salud publica en los países en vías de desarrollo <sup>1</sup>, por lo que el objetivo de este trabajo es ofrecer un esquema de quimioterapia efectivo y económicamente accesible.

Dentro de la literatura se han reportado diferentes esquemas de quimioterapia en busca de poder ofrecer una mejor sobrevida a los pacientes con enfermedad metastásica, en especial a los que presentan infiltración a nivel de sistema nervioso central <sup>2,3,4</sup>, ya que la historia natural de estos pacientes hasta el momento es que fallecen por progresión tumoral la cual ocasiona un edema cerebral severo presentándose posteriormente muerte cerebral.

Dentro de los esquemas de quimioterapia utilizados como tratamiento en retinoblastoma se encuentra combinaciones de esquemas con vincristina (con respuesta de 16%), ciclofosfamida (con una respuesta de 47%), doxorubicina (con respuesta de 33%), ifosfamida (la cual se ha reportado que produce una corta

respuesta parcial) en pacientes con estadio III, en pacientes con enfermedad metastásica se han reportado esquemas combinados basados en vincristina-ciclofosfamida-actinomicina D, ciclofosfamida-doxorubicina y Cis-platino-VM-26 <sup>1,5</sup>. En nuestro trabajo obtuvimos un buen control de la enfermedad en pacientes con metástasis a nivel de hueso y médula ósea, pero en los pacientes con infiltración a sistema nervioso central no varió la respuesta reportada en la literatura mundial, ya que todos los pacientes con metástasis intracerebral fallecieron por progresión tumoral <sup>6,7</sup>.

Siguiendo la historia natural del retinoblastoma esperábamos los fallecimientos por progresión tumoral en sistema nervioso central mas tempranamente, nuestros pacientes fueron manejados con esteroides sistémicos cuando presentaron datos de hipertensión intracraneana, no sabemos si esto represente algún beneficio en estos pacientes, o si estos tiene algún papel importante en el control de la neoplasia a nivel de sistema nervioso central.

En cuanto a la toxicidad presentada al esquema de quimioterapia, podemos decir que es un esquema tóxico, pero con toxicidad tolerable ya que todos los casos de toxicidad fueron tratables médicamente, no se presento ningún fallecimiento por toxicidad.

Se prefirió dar la radioterapia al final del esquema de quimioterapia ya que a mayor edad del paciente dejamos menos secuelas, sobretudo estéticas ya que si no ha terminado de crecer el macizo facial este tipo de secuelas es importante, así como keratitis, cataratas pos radiación, también se han reportado segundas neoplasias seguidas de radioterapia <sup>6,8,9,10</sup>.

La combinación de radioterapia después de haberse administrado Cis-platino puede ocasionar con mayor frecuencia neurotoxicidad ya que el cis-platino inhibe la reparación del daño celular ocasionado por la radioterapia considerándose radiomimético pero nuestros pacientes hasta el momento no han presentado datos de este tipo de toxicidad <sup>1,11</sup>.

Los pacientes incluidos en este estudio aun tienen un tiempo de seguimiento muy corto para poder realizar una evaluación adecuada del esquema de quimioterapia, así como el numero de pacientes incluidos debe ser mayor para poder dar una

evaluación adecuada. Por lo que se deben incluir al menos 20 pacientes como grupo piloto para llegar a una conclusión adecuada.

Uno de los factores pronósticos más importante de esta neoplasia es la etapa en que la encontremos al diagnóstico, en los países en vías de desarrollo, en donde los servicios médicos primarios son deficientes y no alcanzan a llegar a todas las poblaciones, o los médicos encargados de estas poblaciones no tienen experiencia en el diagnóstico temprano de retinoblastoma sino hasta que este se encuentra en estadio avanzado se debe incrementar campañas educativas dirigidas a la prevención y diagnóstico temprano de esta neoplasia.

Se ha reportado en la literatura la utilización de altas dosis de quimioterapia con rescate con células madres periféricas como consolidación en el tratamiento de retinoblastoma (en enfermedad extraocular o con invasión del nervio óptico al corte) en donde se concluyó que este régimen es promisorio en pacientes con metástasis a hueso, ganglio o médula ósea, pero al igual que en nuestros pacientes no se presentó mejoría de la sobrevida en los pacientes con infiltración a nivel de sistema nervioso central <sup>1,3,7</sup>.

Todos los esquemas para retinoblastoma metastásico hasta el momento incluyen radioterapia, se encuentran reportes en la literatura que con dosis hasta de 46 Gy y reirradiación se han utilizado dando una remisión de corto tiempo de duración, nuevas técnicas de radiación como son la braquiterapia con rayo beta y la radiación externa, así como la radiación láser deben ser consideradas en todo esquema de tratamiento diseñado para retinoblastoma metastásico <sup>13</sup>

En un estudio dirigido por Marec se reporta la utilización de altas dosis de carboplatino y etopósido, con rescate con médula ósea mas radioterapia para retinoblastoma metastásico, encontrándose que los pacientes con involucro de hueso y ganglio presentan remisión a largo tiempo, con un seguimiento a 5 años, pero los pacientes con involucro a sistema nervioso central no se ha incrementado la sobrevida <sup>2,12</sup>.

ESTA TERCERA REDE  
SALA DE LA BIBLIOTECA

## **CONCLUSIONES**

Podemos concluir en este reporte que el número de pacientes incluidos aun es muy pequeño para dar soporte a una evaluación adecuada del esquema de quimioterapia.

Debemos continuar un seguimiento estrecho de estos pacientes y realizar una nueva evaluación de este esquema de quimioterapia.

Debemos de continuar trabajando en el diseño de nuevas estrategias de tratamiento como es el uso de nuevas drogas basado en la biología molecular de este tipo de tumor, así como nuevas estrategias de radioterapia.

**Tabla 1 VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA METASTASICO.**

Paciente	Edad (meses)	Sexo (M=Masc,F=Fem)	Tiempo de evolución (meses)	Sitio de metastasis
1	32	M	1	H
2	49	F	6	SNC+LCR
3	58	M	12	SNC+LCR+H
4	52	M	52	SNC+H
5	51	M	15	SNC+H
6	18	M	19	SNC+H
7	27	M	26	MO
8	39	F	5	SNC
9	50	M	8	SNC+H
10	25	M	19	SNC+LCR+H

**Tabla 2. SITIOS DE METASTASIS EN RETINOBLASTOMA.**

Sitio anatomico	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Sistema nervioso central	8/10	80
Hueso	7/10	70
Liquido cefalorraquideo	3/10	30
Medula ósea	1/10	10

**Tabla 3 EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON RETINOBLASTOMA METASTASICO**

Paciente	Cursos de quimioterapia	Evaluación al 4to curso	Status actual	Sobrevida en meses
1	7	RP	VS	20.33
2	2	NE	AC	2.10
3	6	RP	MC	5.27
4	7	RP	MC	6.93
5	6	SR	MC	8.77
6	4	RC	AS	3.03
7	7	RC	VS	7.50
8	5	NE	VS	9.13
9	7	RP	MC	8.30
10	2	NE	VS	2.77

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of Pediatric Oncology,RETINOBLASTOMA, Third Edition,Lippincott-Raven publishers, 699-717. 1996
2. Blank JE, Dormans JP, Himelstein BP,Yamashiro D, metastatic retinoblastoma.recent progress of interest to orthopaedic surgeons, clin orthop 315:251-6, Junio 1995
3. Namouni F, Doz F, Tanguy ML,Quintana E. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and ciclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. Eur J Cáncer. 33(14): 2368-75, Dic 1997
4. O'Brien JM. Alternative treatment in retinoblastoma. Ophthalmology, 105(4): 571-2, Abril 1998
5. Bornfeld N Schuler A, Bechrakis N, Henze G, Havers W. Preliminary results of primary chemotherapy in retinoblastoma. Klin padiatr, 209(4): 216-21. Julio 1997
6. Durnov LA. Multimodality treatment for retinoblastoma in children. Vestn Ross Akad Med Nauk, (10): 28-33 1996
7. Fontanesi J, Pratt CB, Hustu HO, Coffey D. Use of irradiation for therapy of retinoblastoma in children more than 1 year old: The St. Jude Children's Research Hospital experience and review of literature. Med Pediatr Oncol, 24 (5): 321-6. Mayo 1995
8. Dickman PS, Barmada M, Gollin SM, Blatt J. Malignance after retinoblastoma: secondary cancer or recurrence. Human Pathol, 28 (2): 200-5 Feb 1997
9. Pradhan DG, Sandridge AL. Radiation therapy for retinoblastoma: a retrospective review of 120 patients. Int Radiat Biol Phys, 39(1): 3-13 Agosto 1997
10. Wong FL, Boice JD Jr. , Abramson DH. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. JAMA, 278(15): 1262-7 Oct 1997
11. Sauerwein W, Hopping W, Bornfeld N. Radiotherapy for retinoblastoma.treatment strategies. Front radiat ther Oncol, 300: 93-6 1997

12. Marec-B'erard P, Khelifaoui F, Frappaz D. Prolonged remission in a child with a late brain metastasis of retinoblastoma. Arch Pediatr, 3 (10): 1001-05 Oct 1996