

Enucleation Free Survival of Patients with Retinoblastoma Diagnosis Treated with Intraarterial Chemotherapy at University-Based San Vicente Fundacion Hospital

Supervivencia Libre de Enucleación de Pacientes con Diagnóstico de Retinoblastoma Tratados con Quimioterapia Intraarterial en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación

¹Maria Elena González MD

²Mariana López MD

³Carlos Alberto Díaz MD

⁴Yuli Agudelo MD

Recibido: 09/22/13

Aceptado: 07/22/14

Resumen

Objetivo: describir la supervivencia libre de enucleación, respuesta al tratamiento y complicaciones de los pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia intraarterial (QIA) para el control del retinoblastoma en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación (HUSVF).

Tipo de estudio: estudio de cohortes

Materiales y Métodos: se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma

¹Oftalmóloga, Supra-Especialista en Oncología Ocular
Departamento de Oftalmología Universidad de Antioquia,
Hospital Universitario de San Vicente Fundación,
Medellín Colombia

Autor principal: Email: megonzalez7@yahoo.com

²Residente de Oftalmología III año
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Autor Responsable: Email: marianalebrun@yahoo.com

³Radiólogo Neuro-Intervencionista.
Departamento de Radiología Universidad de Antioquia,
Hospital Universitario de San Vicente Fundación,
Medellín Colombia

⁴Toxicóloga, Maestría en
Epidemiología Clínica Universidad de Antioquia,
Hospital Universitario de San Vicente Fundación,
Medellín Colombia

Correspondencia: Calle 64 # 51 D-154,
Servicio de Oftalmología, Medellín, Colombia.
Tel (4) 444 1333, ext 3612 - 3004215172 - (4) 4128440.
Presentado en el Congreso Nacional de Residentes de
Oftalmología, Hotel Sunrise, Septiembre 12-14 del 2013,
San Andrés Islas - Colombia

tratados en el HUSVF con quimioterapia supraselectiva de la arteria oftálmica entre agosto del 2011 y agosto de 2013.

Resultados: Se realizó tratamiento a 21 pacientes, 24 ojos, en un periodo de 23.5 meses. La edad media al momento de inicio de la QIA fue 19 meses (rango 5-60 meses) con un seguimiento promedio de 9.3 meses (rango 3 semanas a 23.5 meses). Se realizaron 78 cateterizaciones, siendo 9 de ellas bilaterales. El salvamento ocular se alcanzó en el 100% de los Grupo A (n=1), 100% B (n=2), 100% C (n=5) y 87.5% D (n=16), según la Clasificación Internacional para Retinoblastoma (CIRB). Sólo se reportaron dos eventos adversos importantes, una hemiparesia transitoria y una reacción alérgica severa. Ninguno de los pacientes ha fallecido, ha tenido compromiso metastásico o necesidad de radioterapia externa. Sólo se realizaron dos enucleaciones. La media de supervivencia de los 24 globos oculares tratados es de 10.4 meses \pm 1.6. La media de supervivencia de los 21 pacientes tratados es de 10.4 meses \pm 1.7.

Conclusiones: Los resultados muestran una respuesta satisfactoria, constituyéndose la QIA como procedimiento seguro y con baja tasa de complicaciones en el tratamiento del retinoblastoma.

Palabras clave: retinoblastoma, quimioterapia intra-arterial.

Abstract

Purpose: To describe globe salvage, treatment response and complications of patients

following intra-arterial chemotherapy (IAC) for retinoblastoma at Hospital Universitario de San Vicente Fundación (HUSVF).

Type of study: Cohort Study

Materials and methods: We included all patients diagnosed with retinoblastoma and treated with IAC between from August 2011 to August 2013.

Results: A total of 21 patients, with a total of 24 eyes, were treated with IAC over a period of 23.5 months. The mean age of patients at time of treatment was 19 months (range 5-60 months) with a mean follow-up time of 9.3 months (range 3 weeks to 23.5 months). 78 catheterizations were performed, nine of them being bilateral.

Ocular salvage rate was achieved in 100% of the Group A (n=1), 100% in group B (n=2), 100% in group C (n=5) and 87.5% in group D (n=16), according to the International Classification for Retinoblastoma. Only two major adverse events were reported, a transient hemiparesis and a severe allergic reaction. No deaths, metastatic involvement or need for external beam radiotherapy were reported. Two eyes, from group D, required enucleation. The mean survival rate of 24 eyes treated was 10.4 months \pm 1.6. The mean survival rate of the 21 patients treated was 10.4 \pm 1.7 months.

Conclusions: The results show a satisfactory response, becoming the IAC a safe procedure with a low complication rate in retinoblastoma treatment.

Keywords: retinoblastoma, intra-arterial chemotherapy.

Introducción

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno más frecuente en la infancia con una incidencia constante a nivel mundial de un caso en cada 15.000 a 20.000 nacidos vivos⁽¹⁾.

De acuerdo con el reporte del Instituto Nacional de Cancerología del 2010, el 26.4% de los casos nuevos de cáncer en niños de 0 a 4 años en Colombia fueron por retinoblastoma⁽²⁾. La sobrevida está de acuerdo al nivel de desarrollo de los países, siendo de aproximadamente 30% en Africa, 60% en Asia, 80% en America Latina y 95-97% en Europa y América del Norte⁽³⁾.

Durante las últimas 4 décadas el tratamiento de esta enfermedad ha ido evolucionado desde la enucleación como única opción preservadora de la vida, pasando por la radioterapia hasta el momento en que ésta se relacionó con el desarrollo de cáncer secundario y se ha focalizado desde hace más de una decada en preservar el globo ocular mediante el uso de la quimioterapia sistémica en combinación con terapia consolidativa focal. A partir del 2000 se ha explorado con interés la quimioterapia intraarterial (QIA) y en los últimos 3 años la quimioterapia intravítrea^(3,4).

En 1958, Reese et al. describió la QIA⁽⁵⁾ y desde entonces esta técnica ha venido evolucionando en los últimos años; siendo descrito en el año de 1993 por Mohri, el uso de quimioterapia (QT) intraarterial para el manejo del retinoblastoma usando QIA con una técnica semiselectiva⁽⁶⁾, con publicaciones posteriores realizadas en el 2004 por Yamane et al, usando la técnica de cateterización selectiva de la arteria oftálmica evitando así la toxicidad sistémica⁽⁷⁾ y finalmente refinada por Abramson en el 2008 y 2010^(8,9).

Gobin et al reportaron una supervivencia ocular a dos años en el 82% de los ojos tratados con IAC como tratamiento primario y del 58% en los pacientes tratados como tratamiento secundario⁽¹⁰⁾. Shields et al describieron una respuesta completa en el 88% de los tumores y una respuesta parcial en el 12%⁽¹¹⁾.

Es un procedimiento relativamente seguro⁽¹²⁾ si es realizado por un neuroradiólogo experto, disminuyendo los efectos secundarios sistémicos de la quimioterapia.

Materiales y Métodos

Se realiza un estudio cohortes en el que se incluyeron todos los pacientes a quienes se realizó manejo con QIA en el HUSVF en el periodo comprendido entre agosto de 2011 y Agosto del 2013, previa aprobación de la intervención y firma del consentimiento informado por parte de los acudientes de los pacientes y contando el protocolo con el aval del comité de ética médica del HUSVF adhiriéndose a la Declaración de Helsinki. Los criterios de exclusión fueron pacientes con alteraciones oculares que impidieran la evaluación del fondo de ojo, glaucoma neovascular, compromiso de nervio óptico, coroides, esclera, orbita o enfermedad sistémica.

Cada paciente fué evaluado inicialmente bajo anestesia general con oftalmoscopia indirecta por el Departamento de Oncología Ocular y además, por el de Radiología Intervencionista. Los procedimientos fueron realizados en el quirófano de radiología intervencionista bajo anestesia general. Se aplicó heparina intravenosa, 70 UI/Kg, se cateterizó la arteria femoral mediante ultrasonografía y colocándose un microcatéter de 1.2 Fr guiado por angiografía

por sustracción hasta la carótida interna y luego hasta el ostium de la arteria oftálmica confirmándose con angiograma la adecuada posición del catéter. Se usó Melfalan a dosis de 3 o 5 mg diluidos en 30 cc de solución salina con infusión de 1 cc por minuto y ocasionalmente Topotecan 0.3 mg. Al terminar la infusión del medicamento, se retiró el catéter y se realizó hemostasia por compresión en la arteria femoral. El paciente se dejó en la sala de observación por 2 horas y luego fué llevado a la unidad de cuidados especiales hasta el día siguiente.

Los pacientes fueron evaluados por Oncología ocular a las 3 semanas bajo anestesia general y en el mismo acto se evaluó la necesidad de termoterapia transpupilar láser o crioterapia y nueva aplicación de QIA. Cada paciente fué valorado periódicamente por Oncología pediátrica con exámenes de extensión y monitoreo de efectos adversos de tipo hematológico, entre otros.

Se extrajeron los datos de la historia clínica respecto a edad al momento del tratamiento, sexo, lateralidad, clasificación según la CIRB e indicación del tratamiento. Se tuvo en cuenta el estadio según la CIRB usando la versión del Children's Hospital Los Angeles (CHLA)⁽¹³⁾. Se llevó record del número de procedimientos, dosis de medicamento suministrada, complicaciones, respuesta y tiempo de seguimiento para cada uno de los pacientes determinándose la supervivencia global y libre de enucleación al momento del corte para el análisis.

Se tuvo en cuenta la respuesta al tratamiento, definida como parcial si el tumor regresaba parcialmente, completa si regresaba completamente la lesión o ninguna respuesta, si el tumor no sufría ningún cambio con el tratamiento. Se hizo reporte imaginológico con Retcam y dibujos.

Se capturaron los datos en Excell® y se exportaron a SPSS® 18.0 para el análisis. Se hizo descripción de variables cualitativas con frecuencias relativas y absolutas, de variables cuantitativas con medias, desviación estándar, máximos y mínimos. Para el análisis de supervivencia se realizaron gráficas de Kaplan Meier.

Resultados

En el periodo comprendido entre Agosto 2011 y Agosto 2013 se realizó tratamiento con QIA a 21 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma, con un total de 24 ojos tratados.

Se trataron y siguieron 12 niñas y 9 niños con una edad media al momento de la QIA de 19 meses (rango 5-60 meses) en un periodo de 23.5 meses. Tenían diagnóstico de retinoblastoma bilateral 15 pacientes (66%) y unilateral 6 pacientes (28%), 10 pacientes tenían ojo único (rescate). El tratamiento fué primario, es decir, sin haber recibido otros tratamientos previamente en 4 pacientes (4 ojos) y secundario por respuesta parcial a otros tratamientos, en 17 pacientes (20 ojos). Tres pacientes clasificados con grupo D fueron incluidos en el protocolo debido a que sus padres rehusaron la enucleación. La distribución por grupos según la CIRB versión CHLA fué: 1 ojo clasificado como grupo A (4.1%), 2 ojos como grupo B (8.3%), 5 ojos como grupo C (20.8%) y 16 ojos como grupo D (66.6%); no se trató ningún ojo clasificado como grupo E (Tabla1).

Se realizaron 78 cateterizaciones con un promedio de 3.3 por paciente, siendo 9 de ellas bilaterales (3 pacientes) que recibieron tratamiento en ambos ojos. La dosis de

Melfalan varió entre 3 y 5 mg, siendo la de Topotecan, que se les adicione a dos pacientes, de 0.3 mg. Requirieron terapia consolidativa focal (termoterapia, crioterapia o ambos) 18 pacientes (Tabla 2).

La respuesta al tratamiento de acuerdo al grupo en que se clasificaron los globos oculares fué completa en 100% de los pacientes del grupo A (n=1), 50% de los del grupo B (n=2), 60% de los del grupo C (n=5) y 37.5% de los del grupo D (n=16). En total 11 (45%) ojos tuvieron respuesta completa y 13 (54.1%) se clasificaron como respuesta incompleta porque han reportado recurrencias de la enfermedad o se encuentran recibiendo tratamiento al momento del corte del estudio. Se preservaron 22 de 24 ojos tratados. Solo 2 ojos requirieron enucleación. Se preservaron 9 de 10 ojos únicos (Tablas 3-4).

El salvamento ocular se alcanzó en el 100% de los Grupo A (n1), 100% B (n=2), 100% C (n=5) y 87.5% D (n=16). La media de la supervivencia de los 24 ojos fué de 10.4 meses \pm 1.6, siendo 15.7 meses \pm 5.6 en los ojos clasificados como A y B, comparada con 9.5 meses \pm 1.7 en los grupos C y D. La media de la supervivencia de los pacientes fué de 10.4 meses \pm 1.7 (Gráficas 1, 2 y 3).

Se presentaron eventos adversos sistémicos en dos pacientes (9.5%), una reacción alérgica severa al medio de contraste y una hemiparesia transitoria. Las complicaciones perioculares fueron edema palpebral en 9 pacientes (42.8%), madarosis en 2 pacientes (9.5%) y pigmentación periocular en 4 pacientes (19%), no se presentó parálisis de músculos extraoculares. Los eventos adversos oculares reportadas fueron 2 pacientes con desprendimiento seroso de la retina (9.5%), hemorragia vítrea en dos pacientes (9.5%) y moteado corioideo en 6 pacientes (28.5%).

No se presentaron oclusiones de la arteria oftálmica (tabla 5).

No ha fallecido ningún paciente y no se han reportado metástasis o necesidad de radioterapia externa.

Discusión

El tratamiento para el retinoblastoma ha venido evolucionando en los últimos años³ y actualmente, se busca preservar ojos con funciones visuales útiles habiéndose alcanzado ya, niveles de sobrevida superiores al 90%⁽³⁾.

Las posibilidades de manejo para los retinoblastomas en estadíos tempranos son variadas, observándose una adecuada respuesta con manejo local con muy buen pronóstico; sin embargo, son pocos los tumores que cumplen estas condiciones al momento del diagnóstico y más en poblaciones como la nuestra, en la que las consultas tardías con compromiso avanzado son frecuentes.

Las opciones de manejo en los estadíos avanzados son menores, teniendo que recurrir al manejo con enucleación, radioterapia externa y quimioterapia sistémica, con los múltiples efectos colaterales conocidos.

Buscando disminuir las complicaciones sistémicas se ha avanzado en el desarrollo de otras terapias dentro de las cuales la QIA ha venido ganando protagonismo. En este estudio, la respuesta y la tasa de complicaciones fueron similares a las reportadas en la literatura^(8,9,10,11).

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio correspondían a estadíos avanzados (D), los cuales habían recibido múltiples tratamientos previos a pesar de lo cual presentaban pobre control de la enfermedad. Con el uso de la quimioterapia intraarterial se observó un control adecuado en un porcentaje importante,

lo que nos ha permitido conservar ojos únicos y/o candidatos a enucleación en estos grupos avanzados de enfermedad resistente o recurrente.

Conclusiones

EA pesar de incluir pocos pacientes clasificados en los grupos A y B, se observa una mejor respuesta de éstos evidenciándose respuesta completa incluso con un solo ciclo de quimioterapia; sin embargo, se requiere un mayor número de pacientes para definir el riesgo/beneficio de dicho procedimiento en estos estadios tempranos. Los resultados muestran una respuesta satisfactoria al tratamiento con QIA, constituyéndose en un procedimiento seguro, con baja tasa de complicaciones y

reproducibile, si se cuenta con un equipo altamente capacitado e idóneo para realizar este tipo de terapia.

Sin embargo, hace falta un seguimiento a más largo plazo para definir el riesgo y el manejo de las recidivas, las complicaciones tardías y la valoración adecuada de la agudeza visual para determinar el impacto de este tratamiento en pacientes con retinoblastoma.

Agradecimientos

Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Departamentos de Oftalmología, Oncología Infantil y Neuroradiología Intervencionista del Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Dr. Javier Fox Oncólogo Pediatra, Hospital Universitario de San Vicente Fundación.

Tablas

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas		
Sexo (n - %)	Femenino	12 (57.1%)
Edad en meses	Media-Rango	19 (5-60)
Lateralidad (n - %)	Unilateral	6 (34%)
	Bilateral	15 (66%)
Indicación (n - %)	Tratamiento Primario	4 (19%)
	Tratamiento Secundario	17 (79%)
Clasificación de los ojos según ICRB	A	1 (4.1%)
	B	2 (8.3%)
	C	5 (20.8%)
	D	16 (66.6%)

ICRB: Clasificación internacional del Retinoblastoma

Tabla 2. Tratamientos realizados		
Cateterizaciones	Total-promedio paciente	78 - 3.3
Cateterización bilateral	Total	9 (en 3 pacientes)
Tratamiento adicional (18 pacientes)	Crioterapia	3
	Termoterapia Transpupilar	2
	Crioterapia+Termoterapia	13

Tabla 3. Respuesta Completa: 11 ojos (45.8%)			
Grupo	n tratados	n respuesta completa	Porcentaje
A	1	1	100%
B	2	1	50%
C	5	3	60%
D	16	6	37.5%

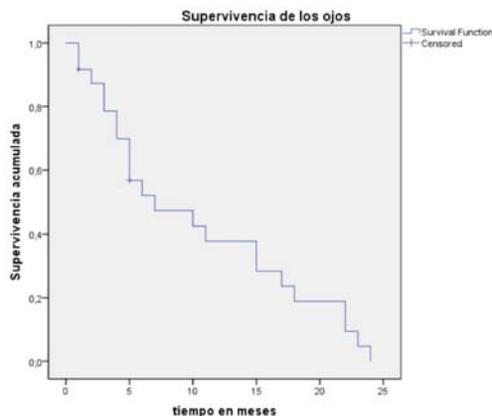
Ojos Preservados: 22 (91.6%)

Tabla 4. Respuesta Parcial: 13 ojos (54.1%)			
Grupo	n tratados	n respuesta parcial	Porcentaje
A	1	0	-
B	2	1	50%
C	5	2	40%
D	16	10	62.5%

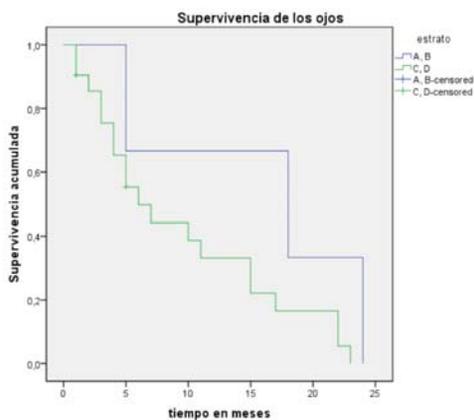
Ojos Enucleados: 2 (8.3%)

Tabla 5. Eventos Adversos		
Sistémicos	Hemiparesia Transitoria	1 (4.7%)
	Reacción alérgica al contraste	1 (4.7%)
	Metástasis	0 (0%)
Perioculars	Edema palpebral	9 (42.8%)
	Madarosis	2 (9.5%)
	Pigmentación periocular	4 (19%)
Oculares	Moteado corioideo	6 (28.5%)
	Hemorragia vítrea	2 (9.5%)
	Desprendimiento de retina	2 (9.5%)
	Oclusión de la arteria Oftálmica	0 (0%)

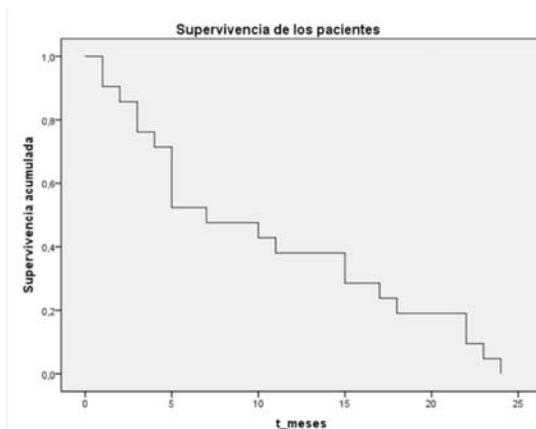
Gráficas



Gráfica 1. La media de la supervivencia de los 24 ojos fué de 10.4 ± 1.6 meses.



Gráfica 2. La media de supervivencia de los Grupos A y B fué de 15.7 ± 5.6 meses comparada con 9.5 ± 1.7 meses en los grupos C y D.



Gráfica 3. La media de la supervivencia de los pacientes fué de 10.4 ± 1.7 meses.

Bibliografía

1. Helen Dimaras, Kahaki Kimani. Retinoblastoma. *Lancet* 2012; 379: 1436–46.
2. Instituto Nacional De Cancerología de Colombia. Anuario Estadístico. 2010:18.
3. CL Shields, EM Fulco, JD Arias. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intraarterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye* (2012), 1–12.
4. Fariba Ghassemi, MD; Carol L. Shields, MD. Intravitreal Melphalan for Refractory or Recurrent Vitreous Seeding From Retinoblastoma. *ARCH OPHTHALMOL*, 2012, VOL 130 (NO.10): 1268-1271.
5. Reese AB, Hyman GA, Tapley ND, Forrest AW. The treatment of retinoblastoma by x-ray and triethylene melamine. *AMA Arch Ophthalmol*. 1958;60(5):897-906.
6. M.,Mohri. The technique of selective ophtalmic arterial infusión for conservative treatment of recurrent intraocular retinoblastoma. 1993, *Keio Igaku*. 70: 679-687.
7. Yamane T, Kaneko A. The technique of ophtalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma.. *Int J Clin Oncol*, 2004. 9(2): 73-79.
8. 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: 1398-1404.
9. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. Supraselective ophthalmologic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery) *Ophthalmology* 2010, 117(8): 1623-1629.
10. 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: 732–737.
11. Carol L. Shields, MD; Carlos G. Bianciotto, MD; Pascal Jabbour, MD y Cols: Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma Report No. 1, Control of Retinal Tumors, Subretinal Seeds, and Vitreous Seeds. *Arch Ophthalmol* Published online June 13, 2011.
12. Carol L. Shields, MD; Carlos G. Bianciotto, MD; Pascal Jabbour, MD y Cols: Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma Report No. 2, Treatment Complications. *Arch Ophthalmol* Published online June 13, 2011
13. Danielle E. Novetsky, David H. Abramson. Published International Classification of Retinoblastoma (ICRB) Definitions Contain Inconsistencies- An Analysis of Impact. *Ophthalmic Genetics*, 2009, 30:40-44.