

NUEVAS VIAS DE ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL RETINOBLASTOMA

Dres. A. Fandiño, M. Sgroi, A. Ceciliano, P. Schaiquevich, Y. Esquivel, Villasante, F. Requejo, J. Marelli, G. Chantada

INTRODUCCION

El retinoblastoma es el tumor intraocular primario más frecuente en la infancia. Suele presentarse en niños menores de cinco años como leucocoria (56%) y/o estrabismo (24%)¹. La incidencia del retinoblastoma es aproximadamente de 1 en 18.000 recién nacidos vivos². La edad promedio al diagnóstico es 18 meses. Los retinoblastomas bilaterales suelen diagnosticarse antes de los 12 meses de vida y los casos unilaterales antes de los 3 años de vida.

Es un cáncer potencialmente curable (la tasa de curación es mayor al 90%) su tratamiento ha ido mejorando significativamente en los últimos años^{3,4}. Mientras la enucleación continúa siendo el tratamiento standard en los casos intraoculares avanzados, existen tratamientos conservadores que pueden conservar el globo y la función visual en los tumores en estadíos iniciales³.

El tratamiento del retinoblastoma fue evolucionando en estas últimas cuatro décadas. Anterior a la década de los setenta, la enucleación era el gold standart para mejorar el pronóstico de sobrevida y el tratamiento de elección del retinoblastoma unilateral. Hoy es aún la única posibilidad de tratamiento para retinoblastomas avanzados en los países en vías de desarrollo.

En los años setenta la Terapia Radiante Externa (TRE), se convirtió en el tratamiento de elección, logrando aumentar la sobrevida y preservación ocular. Este tratamiento ocasionaba complicaciones locales severas y más tarde se evidenció que aumentaba el riesgo de segundos tumores en pacientes con carga genética.

En la década de los noventa se introdujo la quimioterapia sistémica para obtener la quimiorreducción de los tumores y permitir la implementación de tratamientos locales para controlar el tumor y preservar ojos con visión útil con mínimas com-

plicaciones locales; permitiendo en muchos casos evitarse la radioterapia externa. En nuestro medio se utilizó la combinación de Carboplatino, Vincristina y, en algunos casos, el agregado de Etopósido (VEC). El mismo, actualmente, es el más usado en el tratamiento del retinoblastoma intraocular al igual que para la prevención de metástasis sistémicas.

Mientras con la terapia radiante externa los ojos con retinoblastomas en los estadios más avanzados tenían una sobrevida ocular del 30%, con la introducción de la quimioterapia sistémica la sobrevida ocular aumentó a un 70%^{3,5,6}. En países desarrollados la sobrevida ocular puede llegar a un 95%³.

La quimioterapia es utilizada para disminuir el tamaño del tumor y, así, permitir la implementación de tratamientos locales como: la aplicación de láser en el modo fotocoagulación en tumores muy pequeños o en el modo de termoterapia transpupilar (TTT), que consiste en la aplicación de diodo láser para aumentar la temperatura del tumor logrando la inactivación de los mismo; la criocoagulación que consigue la muerte celular del tumor luego de la aplicación de frío con el crióstato a través de la pared externa del ojo. Y por último la braquiterapia que es la aplicación de radioterapia localizada en el tumor a través de una placa con isótopos radiactivos.

Los niños tratados con quimioterapia sistémica requieren un seguimiento del oncólogo pediatra durante y después del tratamiento con quimioterapia con hemogramas regulares en busca de signos de toxicidad. Si bien la quimioterapia sistémica es habitualmente bien tolerada por los pacientes pueden presentar efectos adversos como: mielosupresión, neutropenia, infecciones bacterianas, hepatotoxicidad y aumento del riesgo de segundos cánceres^{7,8,9,10}. La ototoxicidad severa y la toxicidad renal son raros.

Con el avance del tratamiento conservador del retinoblastoma fue necesario crear una nueva clasificación distinta de la tradicional de Reese Ellsworth desarrollada en 1960. Esta última, creada para predecir los resultados del tratamiento con radioterapia

Servicio de Oftalmología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

pia externa, fue usada internacionalmente para el tratamiento conservador antes de la aparición de la quimioterapia en la década de los 90.

Múltiples centros participaron y acordaron una nueva clasificación diseñada por Murphree y asociados, que es la que actualmente utilizamos.

Un porcentaje alto de los ojos con enfermedad avanzada finalmente requieren de la enucleación por la falta de control del tumor, en especial aquellos con siembras vítreas. En otras ocasiones, es necesario indicar la radioterapia externa, la cual se asocia a un aumento en la incidencia de segundas neoplasias, por lo que se la trata de evitar. Por ello, es imprescindible desarrollar tratamientos con el fin de mejorar la llegada de quimioterápicos al tumor optimizando la quimiosensibilidad de esta neoplasia y disminuir la llegada de droga a otros órganos del cuerpo que están sanos.

En la búsqueda de aumentar la concentración de droga a nivel local es que surgen las nuevas vías de administración de quimioterápicos como son: la administración periocular de quimioterápicos (que no ha mostrado grandes ventajas), quimioterapia por cateterización superselectiva de la arteria oftálmica, y recientemente la aplicación Intravítrea.

Quimioterapia por cateterización superselectiva de la arteria oftálmica

Esta técnica fue concebida por el Dr A. Reese en Nueva York mediante el uso de quimioterapia intracarotídea hace varias décadas. Fue posteriormente perfeccionada por investigadores japoneses con el fin de evitar la enucleación en pacientes que no la aceptaban por razones culturales¹¹. La técnica desarrollada por este grupo consistió en la aplicación de un catéter desde la arteria femoral hacia la arteria carótida y luego la arteria oftálmica, para la infusión de una solución de quimioterapia utilizando melfalan selectivamente en el ojo utilizando un catéter con balón¹². Los investigadores señalan que la técnica no es completamente selectiva en la administración ocular ya que existen regiones vasculares intra-cra-neales que reciben altas dosis de melfalan a través de ramas cavernosas de la arteria carótida interna.

Posteriormente, Abramson D y col. (2008) en Nueva York, optimizaron la técnica de administración intra-arteria oftálmica en forma super-selectiva por inyección directa a través de la arteria oftálmica. En este caso, al cateterizarse directamente la arteria oftálmica sin necesidad del uso de un balón, se pudo lograr una administración denominada "superselectiva" ya que con su técnica, se accedía directamente a la arteria oftálmica¹³. El melfalán es un fuerte agente alquilante con limitaciones para la administración sistémica por su severa toxicidad para la médula ósea.

La técnica de infusión superselectiva de quimioterápicos por vía intra-arteria oftálmica se ha

impuesto como la manera más efectiva para el tratamiento del retinoblastoma intraocular y se han reportado excelentes resultados clínicos en distintos estadios de la enfermedad en más de 20 países del mundo. Los resultados de esta técnica alentaron al uso de la misma en casos menos graves como tratamiento primario. Con menor toxicidad se logra el tratamiento de casi el 100% de los ojos¹⁴.

En diversos estudios de investigación se observó una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida ocular a favor de los pacientes tratados con quimioterapia intraarterial en primera línea con respecto de aquellos ojos refractarios/recaídos que recibieron terapia convencional. Así, al evaluarse la sobrevida ocular a 2 años, se reporta que casi el 82% de los ojos tratados con quimioterapia por vía IAO como primera línea se conservaron mientras que sólo el 58% de aquellos que habían sido tratados con esta modalidad luego de fracasar con quimioterapia sistémica y tratamientos locales¹⁵. Estos resultados no habían sido alcanzados con otras técnicas y se consideran excelentes, lo que motivo que otros grupos líderes tomaran esta técnica como tratamiento de primera línea, a pesar de cierto escepticismo inicial en algunos grupos¹⁶⁻¹⁹.

Sus mayores ventajas consisten en lograr altos niveles de quimioterapia en el ojo al tiempo de reducir la incidencia de eventos adversos asociados a la quimioterapia sistémica (mielosupresión, toxicidad renal, leucemias secundarias), el tiempo de internación de los pacientes, todo lo cual lleva a una mejora notablemente la sobrevida ocular y de la calidad de vida de los pacientes tratados ya que estos resultados excelentes fueron alcanzados con una mínima toxicidad. Los efectos adversos de esta técnica se limitan casi exclusivamente a la esfera ocular^{15,20,21,29}.

El grupo multidisciplinario de tratamiento de Retinoblastoma del Hospital de Pediatría Garrahan comenzó a utilizar la vía de administración de quimioterapia por cateterización superselectiva de la arteria oftálmica en casos seleccionados, a partir de Septiembre de 2010, con resultados alentadores en cuanto a la respuesta tumoral, con mínimos eventos adversos. Es importante remarcar que se ha aumentado la sobrevida ocular sobre todo en estadios avanzados, permitiendo terapias de consolidación del tratamiento tumoral locales y evitando la terapia radiante externa y sus secuelas (sobre todo la frecuencia de segundos tumores en el área irradiada). Los resultados de sobrevida ocular aún no pueden evaluarse a largo plazo por el corto tiempo de implementación de esta técnica (Figura 1).

Quimioterapia Intravítrea

Ante el escenario desafiante que se presenta en el tratamiento de ojos con retinoblastoma en estadios avanzados, con siembras vítreas y tumores recurrentes a partir del vítreo, resistentes a los

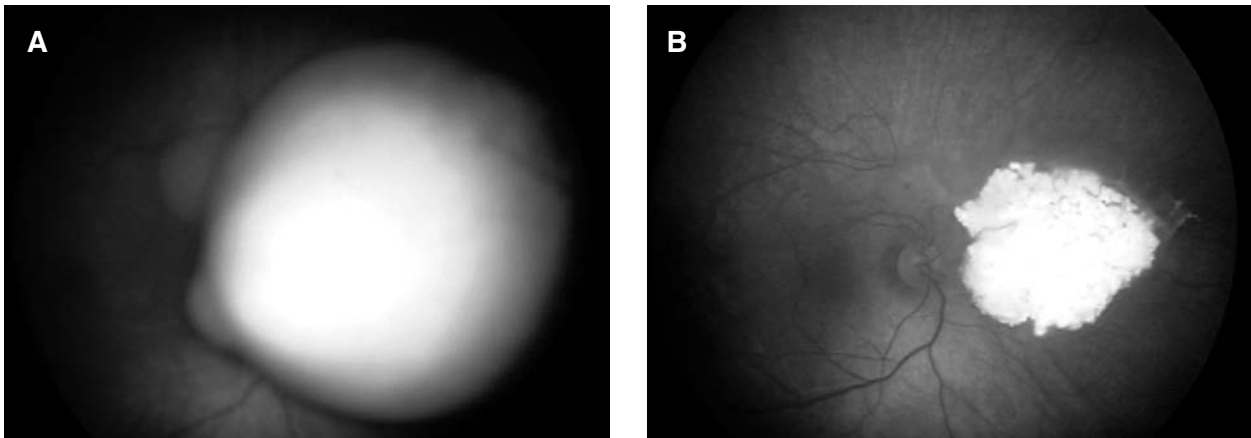


Figura 1: A) tumor en polo posterior pre quimioterapia; B) tumor en polo posterior post 2 ciclos de quimioterapia intra arterial.

tratamientos convencionales, es que se intentaron nuevas vías de administración de quimioterapia como la inyección intravítrea directa.

La administración Intravítrea de quimioterapia ofrece la más alta biodisponibilidad de la droga en el vítreo, sin embargo la posibilidad de diseminación extraocular del tumor, ha limitado su aplicación³⁰.

Nuestro grupo realiza la quimioterapia Intravítrea con una técnica diseñada especialmente para evitar la diseminación de la enfermedad fuera del ojo, dicha técnica fue descrita por el Dr. Francis Munier (Jules Gonin Hospital, Lausanne, Suiza)²²⁻²⁵.

En primer lugar a través de Biomicroscopia ultrasónica (UBM) se ubica una zona segura de entrada por pars plana libre de tumor, eligiendo el meridiano a inyectar²³.

Se realiza una paracentesis de Cámara anterior extrayéndose 0.1 a 0.15 ml de humor acuoso (acorde con la cantidad de solución a inyectar y se envía el material para examen cito patológico de cada muestra).

Con aguja 32-G de 13 mm, montada en jeringa de tuberculina, se introduce perpendicularmente a 2.5-3.5 mm del limbo esclerocorneal en el meridiano elegido opuesto a las siembras, a través de conjuntiva y esclera observando bajo microscopio hasta que la punta de la aguja llega al centro de la cavidad vítreo, evitando el cristalino. La dosis inyectada es 20 μg en 0,1 ml de Melphalan (en algunos casos resistentes y niños mayores de 2 años, la dosis puede ser incrementada progresivamente entre 2 y 4 μg hasta un tope de 30 μg en 0,15 ml. Antes de remover la aguja se aplica sobre ella el crióstato realizando criocoagulación en el trayecto de la misma; una vez descongelado, se retira la aguja y se realizan dos aplicaciones adicionales de criocoagulación en el sitio de inyección.

Una vez aplicada la quimioterapia el ojo es cuidadosamente agitado con pinzas en todas las direcciones a los fines de lograr una buena distribución de la droga en el vítreo.

El estado ocular es monitorizado objetivamente

en examen bajo anestesia desde el diagnóstico, previo y posterior a cada tratamiento realizado y registrado con retinografía del fondo de ojo utilizando RetCam (Clarity, Pleasanton, California, USA).

El control post tratamiento se realiza cada 7 a 10 días, evaluando la respuesta de las siembras vítreas residuales, se realiza una inyección cada 7 a 10 días hasta documentar inactivación de las siembras (con un promedio de 8 inyecciones).

La quimioterapia Intravítrea impresiona como una eficiente y segura opción de tratamiento, según los estudios preliminares de Munier y colaboradores, que reportan remisión del tumor en 87% de los casos con una estimación de la supervivencia ocular a 2 años del 84,14% por Kaplan y Meier; sin invasión orbitaria ni sistémica con un seguimiento medio de 22 meses^{22,26}. Se esperan resultados de estudios clínicos prospectivos fase II a nivel internacional.

Se evaluó la seguridad a largo plazo, la toxicidad retinal, por Electroretinografía (ERG), angiografía fluoresceínica (AFG) y tomografía de coherencia óptica (OCT). Estudios preliminares presentados por el grupo de Dr. Munier no se observaron cambios en el ERG fotópico pre y post tratamiento^{24,26}.

La toxicidad retinal impresiona estar limitada al sitio de inyección en forma de una zona pre ecuatorial bien demarcada de retinopatía en sal y pimienta en la mayoría de los casos tratados, no habiendo signos oftalmoscópicos ni angiográficos en el resto de la retina, ni tampoco se detectaron cambios maculares en el OCT.

Se refieren escasas complicaciones limitadas al globo ocular como pequeña hemorragia vítreo localizada en el 8,5% de los casos²².

En recientes estudios colaborativos se demostró una relación significativa entre el tamaño de las siembras vítreas y la respuesta al tratamiento con quimioterapia intravítrea siendo el tipo de siembra predictivo de la respuesta a este tratamiento²⁷.

El Servicio de Oftalmología del Hospital de Pediatría Garrahan comenzó a utilizar esta vía de administración de quimioterapia para el tratamiento de

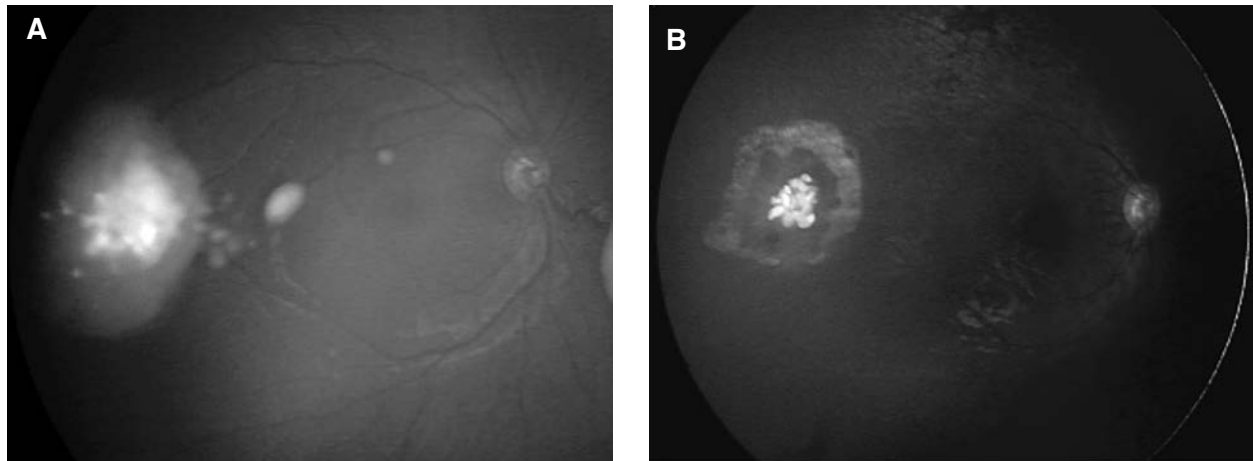


Figura 2: A) siembras vítreas pre quimioterapia intravítrea; B) vítreo libre de siembras post 4 ciclos de quimioterapia intravítrea.

Retinoblastoma en casos seleccionados, a partir de julio de 2014, con buena respuesta en ojos con siembras vítreas localizadas (Figura 2) y respuesta parcial en ojos con siembras diseminadas. Aun es necesario evaluar la respuesta a largo plazo de estos ojos, pero impresiona que esta vía de administración, permitirá en grupos seleccionados, disminuir significativamente la exposición de los pacientes a la quimioterapia sistémica.

REFERENCIAS

1. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intraarterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye* 2013; 27: 253-264.
2. Houston SK, Murray TG, Wolfe SQ, Fernandes CE. Current update on retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2011; 51: 77-91.
3. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. doi: 10.4103/0301-4738.119424. 2013; 61(9):479-85.
4. Shields JA, Shields CL. Intraocular Tumors: A Text and Atlas. Philadelphia: WB Saunders. Management and prognosis of retinoblastoma; 1992: 377-92.
5. Shields JA, Shields CL. Retinoblastoma. In: Shields JA, Shields CL (eds). *Intraocular Tumors. An Atlas and Textbook*. 2nd ed Lippincott Williams Wilkins: Philadelphia, PA, 2008: 293-365.
6. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, et al. Results of combine chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1339-43.
7. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:12-7.
8. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 1653-8.
9. Le Deley MC, Vassal G, Taibi A, et al. High cumulative rate of secondary leukemia after continuous etoposide treatment for solid tumors in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 25-31.
10. Bayar E, Robinson MG, Kurczynski TW. Unilateral retinoblastoma with acquired monosomy 7 and secondary acute myelomonocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 105: 79-82.
11. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 601-7.
12. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 69-73.
13. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology* 2008; 115: 1398-404.
14. Abramson DH, Marr BP, Brodie SE, et al. Ophthalmic artery chemosurgery for less advanced intraocular retinoblastoma: Five year review. *PLoS ONE*. 2012; 7: e34120.
15. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intra-arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 732-7.
16. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No. 1, Control of Retinal Tumors, Subretinal Seeds, and Vitreous Seeds. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1407-15.
17. Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, et al. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:171-6.
18. Venturi C, Bracco S, Cerase A, et al. Superselective ophthalmic artery infusion of melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results from 140 treatments. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 335- 42.
19. Muen WJ, Kingston JE, Robertson F, et al. Efficacy and Complications of Super-selective Intra-ocular Artery Melphalan for the Treatment of Refractory Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2012; 119: 611-6.
20. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No. 2, Treatment Complications. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1407-15.
21. Schaiquevich P, Ceciliano A, Millan N, et al. Intra-arterial chemotherapy is more effective than sequential periocular and intravenous chemotherapy as salvage treatment for relapsed retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 766-770.
22. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal Chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indication. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1078-83.
23. Moulin AP, Gaillard MC, Balmer A, et al. Ultrasound biomicroscopy evaluation of anterior extension in retinoblastoma: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 337-340.
24. Brodie SE, Munier FL, Francis JH, et al. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol* 2013; 126: 79-84.
25. Smith SJ1, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 292-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885. Epub 2013 Nov 1.
26. Munier FL, Soliman S, Moulin AP, et al. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:1084-87.
27. Francis JH, Abramson DH, Gaillard MC, et al. The Classification of Vitreous Seeds in Retinoblastoma and Response to Intravitreal Melphalan. *Ophthalmology* 2015 Mar 18. pii: S0161-6420(15)00087-1. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.017. [Epub ahead of print].
28. Carol L. Shields; Fairouz P; Sruthi A, et al. Intravitreal Melphalan for Persistent or Recurrent Retinoblastoma Vitreous Seeds Preliminary Results. *JAMA Ophthalmol*. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7666. 2014; 132: 319-325.
29. Schaiquevich P, Buitrago E, Taich P, et al. Pharmacokinetic analysis of melphalan after superselective ophthalmic artery infusion in preclinical models and retinoblastoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4205-12. doi: 10.1167/iovs.12-9501.
30. Schaiquevich P, Carcaboso AM, Buitrago E, et al. Ocular pharmacology of topotecan and its activity in retinoblastoma. *Retina*. 2014; 34: 1719-27.