

Aspectos clínicos y sobrevida de los pacientes con retinoblastoma atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas: Enero 2001- agosto 2007

Clinical and survival of retinoblastoma patients treated at the National Institute of Neoplastic Diseases January 2001 - august 2007

William Milton Rodrigo Blanco¹

RESUMEN

Objetivo: Describir los aspectos clínicos y la sobrevida de los pacientes con retinoblastoma atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en un periodo de 07 años, analizando sus características clínicas y la sobrevida.

Métodos: Se presenta un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, de las historias clínicas de 220 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma atendidos en el INEN entre 01 de enero del 2001 y 31 de agosto del 2007, se recolectó la información respecto al género, edad al diagnóstico, signos de presentación, lateralidad, procedencia, centro asistencial de referencia y sobrevida.

Resultados: La edad media al diagnóstico fue de 2,4 años, tuvieron presentación unilateral 165 y bilateral 55, seis casos presentaron historia familiar, los síntomas presentes al diagnóstico fueron: leucocoria, amaurosis y proptosis. 91 pacientes fueron procedentes de Lima y 129 de provincias. De estos pacientes, 5 presentaron Estadio TNM I, 93 estadio II, 65 estadio III y 57 estadio IV. La sobrevida a los 5 años para el estadio I fue del 100%, en el estadio II del 98,8%, en el estadio III del 81,9% y en el estadio IV del 7,8%. Los centros asistenciales que refirieron la mayoría de pacientes con Retinoblastoma fueron: Instituto Nacional de Oftalmología, Centros Particulares y el Instituto Nacional de Salud del Niño.

Conclusiones: Los aspectos clínicos y la distribución de casos por estadios clínicos de la serie son similares a estudios anteriores realizados en el INEN, pero se observa un incremento de la sobrevida en los estadios II y III.

Palabras claves: Retinoblastoma, sobrevida, tumor intraocular. (DeSC)

SUMMARY

Objectives: To describe the clinical features and survival of patients with retinoblastoma treated at the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN) over a period of 07 years. The information included gender, laterality, and diagnosis age, presenting signs, place of origin, reference medical center and survival rate.

Methods: Descriptive, observational, retrospective and cross-sectional study was carried out. We reviewed 220 patients with retinoblastoma treated at the INEN

Results: The average age was 2.4 years. Of these (75 %) had unilateral presentation and (25 %) bilateral; six cases had family history. The most common presenting signs were leukokoria (56.36%), amaurosis (10.45%) and proptosis (9.55%). 91 patients were from Lima, 129 from provinces. The patients were classified according to the TNM (Tumour, Node and Metastasis) classification in stage I: 5 patients, stage II: 93 patients, stage III: 65 patients, stage IV: 57 patients. The 5 year survival for stage I was 100% in stage II (98.8%) in stage III (81.9%) and stage IV (7.8%). Care centers who reported the most cases of retinoblastoma were: National Eye Institute, Private Centers and the National Institute of Child Health.

Conclusions: The clinical data and clinical stage distribution of this series were similar to previous studies conducted at the INEN, but there was an increase in survival in stage II and III.

Keywords: retinoblastoma survival, tumor, neoplasms. (MeSH)

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es el cáncer intraocular más frecuente en los niños presentándose con una incidencia de 1 en 15 000 nacidos vivos^{1,5}. El 94,1% se presenta en menores de 5 años de edad, con una media de 18 meses de edad en el momento del diagnóstico y la mayoría presenta manifestaciones clínicas antes de los 3 años^{1,2}. Es un tumor de alta mortalidad, pero con el diagnóstico temprano se debería esperar una supervivencia del 90% como en algunos países desarrollados^{2,4}. En nuestro país uno de los centros que brinda atención oftalmológica oncológica, es el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas que atiende a gran parte de los pacientes con retinoblastoma.

Hay dos formas: hereditaria (40 %) y no hereditaria (60 %) (1,5). La manifestación clínica más frecuente es la leucocoria u "ojo de gato amaurotico". También se puede observar estrabismo, ojo rojo doloroso, disminución de la agudeza visual y proptosis^{2,3,6}.

Existen varios tipos de clasificación sin embargo las más usadas son dos: la TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la Internacional (ABC). La TNM que determina sobrevida y depende del examen oftalmológico, imágenes, examen de médula ósea, líquido cefalorraquídeo, ganglios regionales y metástasis a distancia⁵⁻⁷ y el Sistema Internacional de estadiaje del retinoblastoma (SIER) que los divide en grupos: A, B, C, D y E, que predice el potencial de conservación ocular^{1,8,9}.

El diagnóstico se hace básicamente mediante la oftalmoscopia indirecta con midriasis completa, pudiéndose utilizar la ecografía ocular, la tomografía axial computarizada, punción lumbar y aspiración de médula ósea^{1,10,11}.

El tratamiento se plantea en función a la edad del paciente, el tamaño del tumor, su localización y si es uni o bilateral, que puede ser con conservación del globo ocular o no⁷. El carboplatino subtenoniano se aplica en casos de presencia de siembra vítrea localizada, en el

1. Médico Oftalmólogo

espacio adyacente al tumor^{1,5}.

La quimioterapia sistémica se utiliza como tratamiento primario en casos de presentación bilateral y presentación unilateral con compromiso ocular del grupo B. También se utiliza luego de la enucleación en casos C, D y E. El tiempo de tratamiento y el esquema a utilizar estará en relación al estadio de la enfermedad^{1,5,7,9}.

La radioterapia puede efectuarse en la forma de radioterapia episcleral, y como radioterapia externa en casos con nervio óptico positivo a nivel de zona de sección y en pacientes que tienen enfermedad masiva en la órbita^{1,9,11}. La enucleación está indicada cuando no es posible el tratamiento conservador^{1,5}.

La sobrevida es menor en países en vías de desarrollo y se han publicado tasas globales menores de 50% en algunos países de África y América Latina. A nivel mundial, más del 80% de la población infantil vive en países en vías de desarrollo, por lo que en estas regiones la mortalidad es mayor. La mejoría no debe depender del tratamiento de la enfermedad sino del diagnóstico temprano y de un manejo multidisciplinario, que involucre la educación médica al personal de salud y la población general^{1,13,14}.

El presente estudio pretende describir los aspectos clínicos, la sobrevida y actualizar los datos de los pacientes con retinoblastoma atendidos en el INEN, mediante la revisión de historias clínicas en un periodo comprendido desde el 1 de enero del 2001 al 31 de agosto del 2007.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron 255 historias de pacientes con retinoblastoma que habían acudido al servicio de Oftalmología del INEN entre los periodos del 01 de enero del 2001 al 31 de agosto del 2007, ingresando al estudio 220 historias. Se excluyeron aquellos pacientes que fueron inicialmente tratados en otro hospital.

Para el almacenamiento de la información se creó una ficha en formato Excel. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 20, considerándose una significancia de $p < 0,05$. Para variables continuas con distribución normal se determinó la media y desviación estándar, y para las demás variables continuas se calcularon la mediana y el rango intercuantil equivalente al rango entre el percentil 25 y el percentil 75.

La extensión de la enfermedad se consideró según la clasificación TNM de la UICC, considerándose el ojo con estadio más avanzado en los casos de retinoblastoma bilateral. Se realizó un análisis de regresión logística para explorar los factores relacionados con un TNM avanzado relacionándose así mismo con el tiempo de enfermedad (en meses), el lugar de procedencia (Lima o provincias), el sexo, la edad al diagnóstico y el compromiso uni o bilateral. Se consideró el evento fallecimiento si estaba consignado en la historia clínica. La fecha de última

consulta fue considerado como el momento de su censura para el estimado de supervivencia. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Mayer en forma global y para los diferentes estadios TNM y para el lugar de procedencia.

RESULTADOS

Se revisaron 220 historias de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma, que totalizaron 275 ojos. La mediana de seguimiento fue de 2,5 años (912,5 días), correspondiendo una media de 5,2 años para los pacientes procedentes de Lima y 2,89 años para los procedentes de provincias. Ciento treinta y cinco pacientes fueron seguidos por 5 años cual representa el 61,36% del total de pacientes.

La edad media al diagnóstico en general fue de 2,48 años (2 años 5 meses), con un rango de 25p del año y 75p de 3 años. En pacientes con compromiso unilateral la edad media fue de 2,8 años, y de 1,52 años en casos de compromiso bilateral. En pacientes con historia familiar fue de 0,66 años, con una DS 0,81.

Se evaluaron 128 (58,2%) pacientes del sexo masculino y 92 (41,8%) del sexo femenino. La mediana del tiempo de enfermedad en forma global fue de 3 meses con un rango 25p de 1 mes y 75p de 6 meses, correspondiendo a su vez una media de 3,5 meses para los procedentes de Lima y una media de 7,02 meses para los procedentes de provincia.

Seis pacientes (2,73%) tuvieron historia familiar de retinoblastoma, un caso se presentó con cuatro hermanos en la misma familia con retinoblastoma. Los demás casos tenían historia de padre y madre afectados o solo la madre o solo el padre, 5 de los casos tuvieron presentación bilateral. 129 (58,6%) pacientes procedían de provincias y 91 (41,4%) de Lima, presentándose en orden de frecuencia según departamentos: Piura (7,73%), Cajamarca (6,36%) y Puno (4,55%).

Ochenta y tres (37,73%) pacientes tuvieron compromiso del ojo izquierdo, ochenta y dos (37,27%) del ojo derecho y cincuenta y cinco (25%) pacientes compromiso bilateral. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes estuvieron: leucocoria (56,36%), proptosis (10,45%) y amaurosis (9,55%). 27,73% de los pacientes fueron referidos desde el Instituto Nacional de Oftalmología (INO), 16,36% de consultorios particulares y 11,82% del Instituto Nacional de Salud del Niño. Las derivaciones fueron realizadas por oftalmólogos (88,6%), pediatras (1,3%), médicos generales (7,9%); por otra parte, 1,8% acudieron por propia iniciativa y 0,4% fueron referido por obstetrix.

El total porcentual de pacientes en cada uno de los estudios fue de: I (2,27%), II (42,27%), III (29,55%) y IV (25,91%). Un estadio avanzado (III – IV) se relacionó significativamente con mayor tiempo de enfermedad, así como, el ser procedente de provincia.

Se logró obtener información histopatológica en 158 pacientes (71,81%), el 32,27% mostró el tipo bien diferenciado, el 11,82%, medianamente diferenciado, el 17,27% poco diferenciado y el 10,45% indiferenciado. En 46 pacientes (19,99%) no se precisó el tipo histológico, informándose como examen de citología positiva, clasificación mixta, necrosis y células anaplásicas. Se reportó regresión espontánea completa en dos casos. En 16 pacientes no se consignaron datos del estudio anatomopatológico.

Se enuclearon 184 ojos. Se colocó implante de acrílico en 45 (20,45%) casos, implante de hidroxiapatita en 42 (19,09%) casos e implante óseo en dos (0,91%) casos. El resto de pacientes no recibió implante orbitario en el tratamiento quirúrgico de enucleación. Catorce pacientes recibieron crioterapia, 26 termoterapia transpupilar, 89 radioterapia, 134 quimioterapia y 3 pacientes braquiterapia.

Se consignó en las historias clínicas el fallecimiento de 44 pacientes, siendo el menor de un año y el mayor de 11 años. Se determinó que el tiempo de sobrevida global analizado mediante las curvas de Kaplan Mayer fue del 75,8% a 10 años. Según la procedencia se encontró diferencias significativas en la sobrevida entre los pacientes con retinoblastoma de Lima (87%) en relación a los pacientes de provincia (66%).

Respecto a los diferentes estadios TNM se encontró diferencia significativa entre los estadios ($p < 0,05$); se observó que la sobrevida de pacientes en el estadio I es del 100%, en el estadio II (98,8%), en el estadio III (81,9%) y en el estadio IV (7,8%).

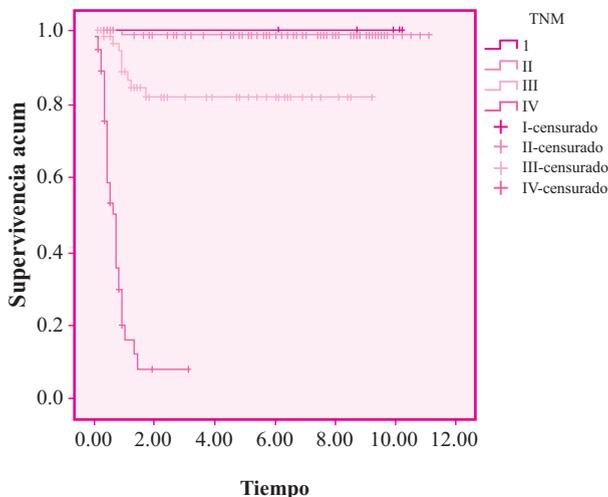


FIGURA 1. Curva de supervivencia de Kaplan Mayer según estadio TNM

De la tabla se observa que por el test de comparación de Breslow se encontró diferencia significativas entre los estadios $p < 0,05$, asimismo se observa que la probabilidad de sobrevida en el estadio I es 100%. La probabilidad de sobrevida del estadio II es 98,8% del estadio III 81,9% y del estadio IV 7,8%

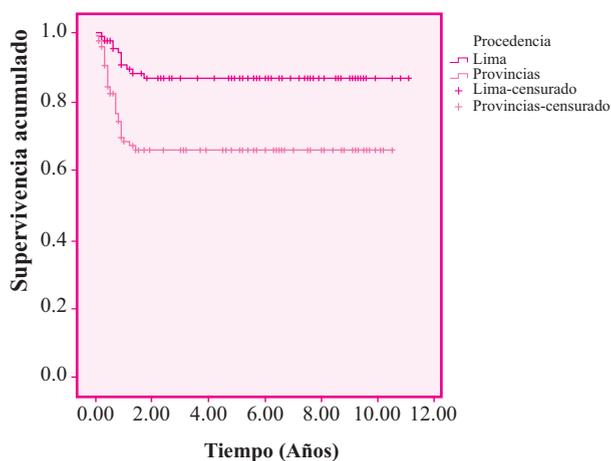


FIGURA 2. Curva de Supervivencia de Kaplan Mayer según la Procedencia

Por el test de comparación de Breslow se encontró diferencias significativas entre los pacientes con retinoblastoma que procedían en Lima con sobrevida del 87%, en relación a los pacientes que procedían de Provincia con sobrevida del 66%.

DISCUSIÓN

Durante el periodo en estudio se observó que acudieron un promedio de 33,6 pacientes nuevos anualmente, cifra mayor a años anteriores; esto podía deberse a la mayor capacidad resolutoria de los centros asistenciales de los cuales fueron referidos, observándose años con mayor número como el 2002 (49 casos). Globalmente y observando la frecuencia de casos por año y comparando estudios con otros países de la región, podemos afirmar que nuestra casuística es importante^{6,7}.

Se identificó en esta serie un mayor número de pacientes del sexo masculino (58,2%) respecto al sexo femenino (41,8%); sin embargo, la literatura mundial afirma que no existe predisposición racial o de género^{1,6,7,10}. La edad media al diagnóstico fue de 2 años 5 meses semejante a lo encontrado en otros países en desarrollo²⁻⁶. El retinoblastoma bilateral se presenta en forma más temprana que el unilateral, en este estudio se evidencia una diferencia de 1,2 años entre la presentación bilateral (media de 1,5 años) y la unilateral (media de 2,8 años). Esto se explica porque en la forma bilateral, que muchas veces es heredada, la primera mutación se encuentra en todas las células del individuo y la segunda mutación es somática y afecta células de la retina; en cambio, en la forma no heredada, ambas mutaciones somáticas ocurren en la misma célula de la retina. La edad mínima al diagnóstico fue de días de nacido, el mayor porcentaje estuvieron comprendidos por debajo de los 5 años (94,1%), esto debido a que la incidencia de retinoblastoma disminuye conforme se incrementa la edad^{1,8-10}.

Respecto al tiempo de enfermedad, los pacientes de Lima acuden con una media de 3,53 meses (DS 4,47), y los pacientes procedentes de provincia con una media de 7,06 meses (DS 8,13). Esto puede deberse a que los

pacientes de provincia solicitan evaluación médica cuando la enfermedad ya está muy avanzada, hay dificultades de acceso y falta de información^{2,6,7}, generándose un retraso en el diagnóstico que influye en el pronóstico.

El 25% de los pacientes, presentó compromiso bilateral, mostrando una leve variación respecto a datos reportados en otros países de Latinoamérica (30,2% al 40%)^{1-4,8}. Es probable que en las series nacionales previas y en otros países exista un sub-reporte debido al difícil acceso y falta de conocimiento de la población^{6,7}.

Las manifestaciones clínicas más comunes fueron leucocoria (56,36%), amaurosis (13,63%) y proptosis (13,18%), datos que coinciden con lo reportado en países en vías de desarrollo como el nuestro^{2,6,7}.

Seis pacientes (2,73%) presentaron historia familiar de Retinoblastoma siendo la incidencia a nivel mundial 6% a 8%¹. Esta menor incidencia, que es similar a la reportada en trabajos nacionales previos^{6,7}, podría deberse a un sub reporte o tal vez a un patrón hereditario diferente que debería evaluarse en el futuro. La edad media al diagnóstico fue considerablemente menor que la del resto, lo cual está acorde con la literatura^{14,15} siendo remitidos por sus propios padres por presentar el antecedente de los padres o hermanos.

En el estudio los pacientes de provincia representaron el 58,6% del total respecto a Lima que fue el 41,4%. Los primeros acuden en estadios avanzados por diferentes razones. El 86% de los pacientes que acudieron en estadio IV (57 casos) son de provincia y el 14% son de Lima; de los 44 pacientes fallecidos, 33 fueron de provincia y 11 de Lima.

El tiempo de enfermedad con la que acuden es mayor en los pacientes de provincia debido a la dificultad para acceder a centros especializados por la lejanía de su lugar de origen, estableciéndose además que los pacientes de provincia poseen una mediana de tiempo de seguimiento de 2,89 años, frente a los de Lima con un tiempo de seguimiento de 5,2 años, todos estos factores se suman para incidir en el pronóstico de la enfermedad. Nosotros y otros autores de trabajos nacionales anteriores, atribuimos como factor importante la accesibilidad limitada que tienen estos pacientes en nuestro país.

La mayoría de pacientes fueron referidos del Instituto Nacional de Oftalmología, seguido de los referidos de la consulta particular. Esto quizá debido a que los pacientes acuden a los mismos por una segunda opinión. El Instituto Nacional de Salud del Niño fue el tercer centro de referencia.

En general, la sobrevida global en los pacientes diagnosticados de retinoblastoma en el INEN entre enero del 2001 y agosto del 2007, fue del 75,8% a los 10 años, similar a estudios anteriores (73%)⁶. Analizando comparativamente con reportes de Estados Unidos, la

supervivencia global es mayor del 90% cuando el compromiso es exclusivamente ocular, pero la tasa disminuye en forma considerable hasta el 50 % cuando la enfermedad tiene manifestaciones extra oculares^{1,2,16}. En nuestro medio muchos de los pacientes acuden con compromiso extraocular^{6,13}.

Observamos también la curva de sobrevida en cada uno de los estadios TNM (Figura 1). La sobrevida en el estadio I es del 100%, en el estadio II del 98,8%, en el estadio III del 81,9% y el estadio IV del 7,8%. Se evidencia que la curva de sobrevida guarda similitud entre los estadios I y II, comparable con la supervivencia de países desarrollados. La sobrevida en el estadio III, se ha elevado respecto a lo reportado en el periodo comprendido entre 1987 al 2000 que fue del 42 %⁶, este notable aumento lo atribuimos a los diferentes esquemas de quimioterapia que se utilizan en la actualidad. En el estadio IV se observa baja supervivencia por tratarse de pacientes que acuden con metástasis, tumores secundarios, pacientes que en su mayoría son de provincia, que no continuaron su seguimiento y no completaron la terapéutica establecida.

CONCLUSIONES

1. El retinoblastoma constituye una patología prevalente, con consecuencias graves como pérdida de la vida, globo ocular y la visión. Las características clínicas de los pacientes con retinoblastoma atendidos en el INEN son similares a lo reportado en la literatura respecto a la edad al diagnóstico, sexo, diferencias entre la presentación uni o bilateral y las manifestaciones clínicas.
2. La mayoría de casos de retinoblastoma fueron de pacientes provenientes de provincias (58,6%), respecto a Lima (41,4%); los departamentos con mayor incidencia fueron: Cajamarca, Piura y Puno.
3. Fueron identificados como factores independientes de riesgo de mayor mortalidad, la presencia de un estadio TNM avanzado y el ser de provincia.
4. La sobrevida a los cinco años de los pacientes con retinoblastoma atendidos en el INEN en estadios I, II y III mejoró significativamente respecto a trabajos reportados en años anteriores.
5. Los centros asistenciales que refieren el mayor número de casos de retinoblastoma fueron: el Instituto Nacional de Oftalmología, la consulta particular y el Instituto Nacional de Salud del Niño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Singh J. González C. Oncología Clínica Oftálmica. Madrid. Elsevier 2009. Cap. 65 Pág. 171
- 2.- López J. Retinoblastoma en pediatría, experiencia en un hospital pediátrico. Revista Chilena de pediatría. 2008. 79 (6):614-622

- 3.- Cerecedo F. Supervivencia y aspectos clínicos del retinoblastoma. *Annales de Pédiatrie*. 2002.; 58(1):3-9
- 4.- Zimmermann M. Características clínicas y epidemiológicas del retinoblastoma en Guatemala. *Revista Mexicana de oftalmología*. 2007; 81(5):267-271
- 5.- Cordero R., Pérez C. Protocolo para tratamiento Multidisciplinario de Retinoblastoma en Pacientes Menores de 15 años, Departamentos de Pediatría, Cabeza y Cuello (servicio de Oftalmología), Patología y Radioterapia-Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Lima-Perú, 2007
- 6.- Andía R., Cordero R. G., Horna P.-Pacientes con retinoblastoma en Perú. *Revista Peruana de Oftalmología-Sociedad Peruana de oftalmología*. 2002., Vol. 26, N° 1
- 7.- Pérez, C. Retinoblastoma. [Tesis para optar el Grado de Doctor en Medicina]. Lima Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1989.
- 8- Alvarado B., Campos L., Villavicencio A.. Características clínicas y metastásicas en retinoblastoma *Revista Medica Instituto Mexicano Seguro Social* 2009; 47 (2): 151-156
- 9.- Pérez J. Arroyo Yllanes E. Características clínicas y tratamiento del retinoblastoma. *Revista Mexicana de oftalmología*. 2007, 81(1):21-24
- 10.- Paz Gago M.. El retinoblastoma en el lactante. [Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid., 2003
- 11.- Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2006; 17: 228-34
- 12.- Lee TC, Lee SW, Dinkin MJ, Ober MD, Beaverson KL, and Abramson DH: Chorioretinal scar growth after 810 nanometer laser treatment for retinoblastoma. *Ophthalmology* 2004; 111: 992.
- 13.- Seregard S, Lundell G, Svedberg H, Kivela T. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology* 2004; 111: 1228-32.
- 14.- Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chévez BP, Hurwitz MY. Principles and Practice of Pediatric Oncology 4th ed. Pizzo PA, Poppack DG editors, 2002; p. 825-46.
- 15.- Fajardo-Gutiérrez A., Sandoval A., Medía Aranguren JM, Rendón Macías E., Martínez-García MC. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Medicina Pediátrica Oncológica* 2002; 39:25-31.
- 16.- Wilson MW, Haik BG, Rodríguez Galindo C. Socioeconomic impact of multidisciplinary management of retinoblastoma. *Pediatrics* 2006; 118(2):331-6.
- 17.- Abramson DA, Scheffer A. Termoterapia transpupilar como tratamiento inicial para el retinoblastoma intraocular pequeño. Técnica y predictores de éxito. *Ophthalmology* 2004; 111(5):984-990.
- 18.- Schuler AO, Hosten N, Bechrakis NE y cols. High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma. *Brit J Ophthalmology* 2003; 87(3):330.

CORRESPONDENCIA

Rodrigo Blanco, William Milton
mil20med@hotmail.com