

Inyecciones intravítreas en el retinoblastoma

Intravitreal injections in retinoblastoma

J. Catalá Mora¹, C. Hernández Martínez², J. Díaz Cascajosa³

¹Adjunto de retina del Hospital Sant Joan de Déu. Adjunto de retina del Hospital de Bellvitge. ²Máster de oftalmología pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu. ³Adjunto de retina del Hospital Sant Joan de Déu. Adjunto de retina del Hospital Sant Pau i de la Santa Creu.

Correspondencia:

Carmen Hernández Martínez

E-mail: carmenhm1985@gmail.com

Resumen

En el manejo del paciente con retinoblastoma siempre se ha evitado usar técnicas intraoculares invasivas por el riesgo de extensión extraocular, sin embargo, recientemente se ha propuesto el tratamiento con inyecciones intravítreas para el manejo de las siembras vítreas, las cuales son muy resistentes a la quimioterapia sistémica e intraarterial, y para el tratamiento de la retinopatía por radiación. En este artículo se explica la maniobra de inyección de fármacos intravítreos en el paciente con retinoblastoma a través de la cual se minimiza el riesgo de extensión extraocular.

Resum

En el maneig del pacient amb retinoblastoma sempre s'ha evitat utilitzar tècniques intraoculars invasives pel risc d'extensió extraocular, però recentment s'ha proposat el tractament amb Injeccions intravítries pel maneig de les sembres vítries, les quals són molt resistents a la quimioteràpia sistèmica i intraarterial, i per al tractament de la retinopatia per radiació. En aquest article s'explica la maniobra d'injecció de fàrmacs intravítris en el pacient amb retinoblastoma a través de la qual es minimitza el risc d'extensió extraocular.

Abstract

Intraocular invasive techniques have been always forbidden in the management of retinoblastoma due to the risk of extraocular extension. However, intravitreal injections have recently been proposed for the management of vitreous seeding which are usually very resistant to systemic and intraarterial chemotherapy; and for the treatment of radiation retinopathy. In this paper we report the intravitreal injection technique in patients with retinoblastoma minimizing the risk of extraocular extension.

Indicaciones

En un paciente con retinoblastoma (RTB) clásicamente se ha contraindicado cualquier técnica intraocular invasiva. Recientemente se ha propuesto el tratamiento intravítreo en algunas situaciones concretas:

Tratamiento de las siembras vítreas

Las siembras se ven típicamente en los estadios avanzados del RTB intraocular, concretamente en los estadios C, D, y E de la clasificación Internacional de Retinoblastoma¹.

La quimioterapia (QMT) sistémica es muy efectiva en los grupos A, B y C^{1,2}. La quimioterapia intra-arterial (IAC) aumentó el porcentaje de control de ojos en los grupos D y E^{3,4}, sin embargo, la presencia de siembras vítreas es reconocida como un signo de mal pronóstico tanto en la clasificación de Reese y Ellsworth (Vb)⁵ como en la clasificación internacional del retinoblastoma (grupo D)⁶. El vítreo no recibe irrigación sanguínea lo que explica la mala respuesta de las siembras a la quimioterapia tanto sistémica como intraarterial lo que ha requerido otro tratamiento adyuvante en su manejo, apareciendo así las inyecciones intravítreas de quimioterapéuticos.

En la actualidad el tratamiento con inyecciones intravítreas está únicamente indicado en estadio D del RTB, pues el estadio C tiene una buena respuesta a la QMT sistémica y el estadio E es indicación de enucleación en la mayor parte de los casos.

Ericson y Rosengren en 1961 fueron los primeros que publicaron el tratamiento con inyecciones intravítreas en el RTB mediante Thiotepa en seis casos, consiguiendo éxito en cuatro⁷. Más adelante se probaron diferentes sustancias como la mostaza nitrogenada, la ciclofosfamida, o el metrotexato, en animales de experimentación estableciendo su nivel de toxicidad retiniana⁸.

Inomata y Kaneko en estudios in vitro demostraron que el Melfalan era la sustancia más efectiva para el tratamiento de las siembras vítreas en comparación con otros como la vincristina, la bleomicina, el 5-fluororacilo, el metrotexato, ladacarbazina o arabinósido de citosina⁹.

Estudios en ratas¹⁰ han establecido que la concentración de Melfalan en el vítreo de 5,9 mg/μl es funcional y estructuralmente no tóxica para la retina. Si se extrapola para el volumen vítreo se corresponde con 20-30 μg dependiendo de la edad del paciente.

Otro quimioterapéutico usado en la actualidad solo o en combinación con el Melfalan es el Topotecan, mostrando buenos resultados con similar toxicidad^{11,12}.

Entre las complicaciones descritas por el uso de melfalan intravítreo se encuentran: hemorragias prerretinianas, vasculitis retiniana, moteado del epitelio pigmentario y en casos de dosis de 50 μg se han descrito hemorragias vítreas o subretinianas, hipotonías severas e incluso ptosisbulbi requiriendo la enucleación¹³ (Figura 1).

La toxicidad de los quimioterapéuticos puede ser medida mediante un electroretinograma¹⁴.

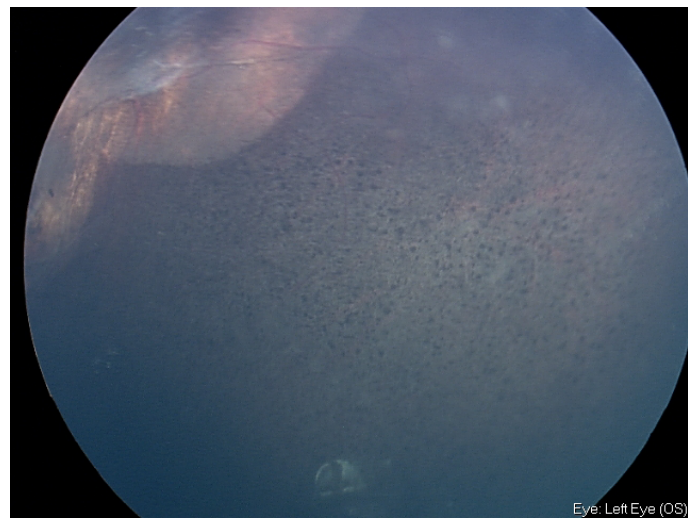


Figura 1. Moteado del epitelio pigmentario.

En la serie de casos con seguimiento más largo (3 años) publicada hasta la fecha no se han descrito casos de endoftalmitis, enfermedad extraocular, metástasis o muerte¹².

Tratamiento de retinopatía por radiación

El tratamiento local de consolidación después de la QMT sistémica o intra-arterial en el retinoblastoma se realiza con láser diodo, crioterapia o braquiterapia con rutenio o yodo, en función del tamaño y localización del tumor. La radioterapia externa está contraindicada en menores de 1 año y se reserva como última opción, sobretudo por el riesgo de aparición de segundos tumores en la zona irradiada. Además, se producen otros efectos secundarios como catarata, alteración del cartílago de crecimiento de los huesos de la cara, retinopatía por radiación, la cual también la veremos en los tratamientos con braquiterapia.

La retinopatía por radiación se caracteriza por la presencia de exudados y hemorragias retinianas, neovasos, edema macular o atrofia óptica.

El uso de antiangiogénicos en la retinopatía por radiación en otros tumores oculares como el melanoma, ha demostrado ser eficaz¹⁵, y su uso se ha extendido para otros tumores como el retinoblastoma (Figura 2a y Figura 2b).

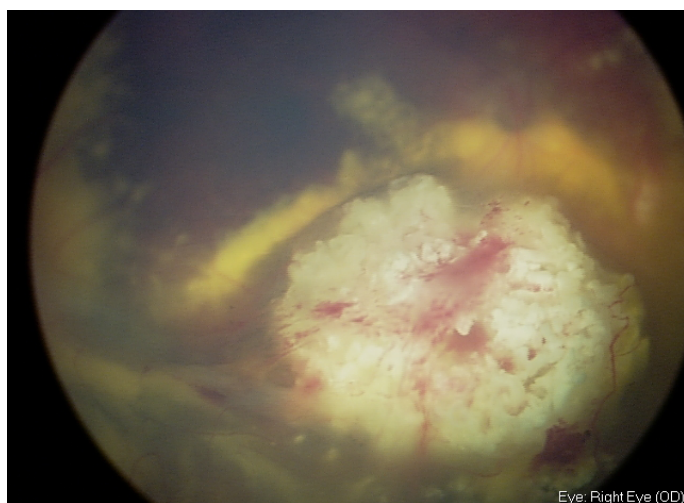


Figura 2a. Retinopatía por radiación: hemorragias y exudados.

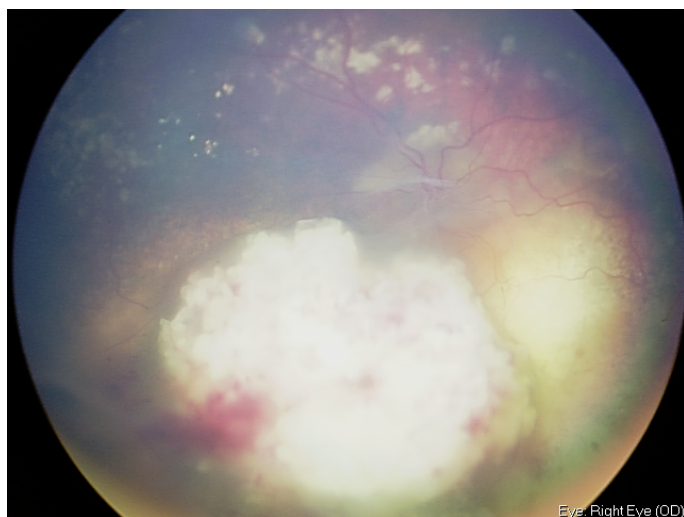


Figura 2b. Retinopatía por radiación tras inyección intravítrea de anti-angiogénicos.

Técnica^{12,16}

A continuación, se describe paso a paso la técnica para la inyección intravítrea de fármacos en el RTB, la cual está dirigida a minimizar el riesgo de expansión extraocular.

En caso de inyección de quimioterapia intravítrea se recomienda la realización de una electrorretinograma mesópico antes de cada inyección para monitorizar y detectar toxicidad retiniana. Si se usa Melfalan es importante recalcar que, una vez reconstituido el fármaco se dispone de una hora para realizar la inyección ya que se produce una degradación progresiva del fármaco.

- Mediante oftalmoscopia indirecta con indentación o bien ultrabiomicroscopía ultrasónica se selecciona una zona de pars plana libre de siembras vítreas.
- Se realiza lavado del ojo con povidona yodada al 5% y de la piel periorcular con povidona yodada al 10% y se coloca una talla estéril fenestrada con separación de las pestañas.
- Se aspiran entre 0,1-0,15 ml de humor acuoso con aguja de 30G. Favorece la hipotonía que previene el reflujo de contenido vítreo durante la inyección (Figura 3). Se envía la muestra de humor acuoso a citología para descartar células tumorales, una invasión de la cámara anterior implicaría un estadio E y por tanto indicación de enucleación.
- Inyección intravítrea vía pars plana con aguja de 32G, perpendicular al globo ocular, en el meridiano contrario a donde están las siembras y evitando el tumor primario (Figura 4). La distancia a limbo depende de la edad del niño, de forma que:

Menores 1 mes	→ 0,5 mm
Entre 1-6 meses	→ 1,5 mm
Entre 6 meses y 1 año	→ 2 mm
Entre 1 y 2 años	→ 2,5 mm
Entre 2 y 6 años	→ 3 mm
Por encima de 6 años	→ 3,5 mm

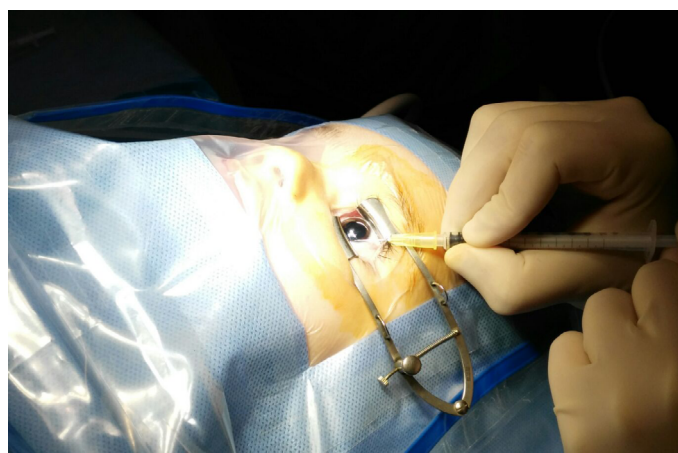


Figura 3. Extracción de entre 0,1-0,15 ml de humor acuoso con aguja de 30G.



Figura 4. Inyección intravítrea vía pars plana con aguja de 32G.

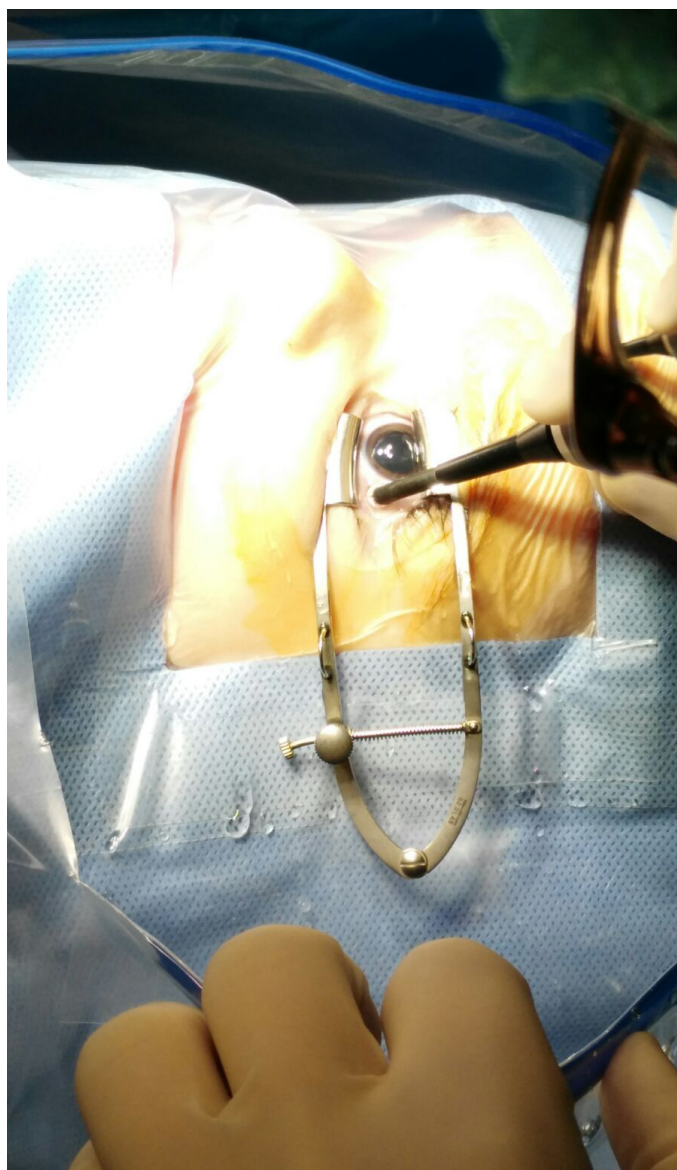


Figura 5. Triple aplicación de crioterapia en la zona de inyección.

Se inyectan 30-40 µg de MELFALAN en 0,1 a 0,15 ml o 1,25 mg de BEVACIZUMAB en 0,05 ml a través de una aguja de 32G (Vídeo 1).

- Triple aplicación de crioterapia en la zona de inyección con el objetivo de eliminar cualquier posible célula tumoral en el trayecto de la aguja (Figura 5).
- Mediante una pinza conjuntival se sujeta la conjuntiva y la tenon y se agita el globo ocular evitando

comprimirlo para facilitar la difusión del fármaco en la cavidad vítrea.

- Lavado con 200 ml de agua bidestilada con el objetivo de lavar por arrastre y lisar cualquier posible célula tumoral de la superficie ocular por plasmólisis celular osmótica.
- Se comprueba la permeabilidad de la arteria central de la retina con oftalmoscopio binocular.



Vídeo 1. Maniobra de inyección intravítrea en paciente con retinoblastoma.

En el caso de las siembras vítreas se inyecta semanalmente hasta la desaparición o inactivación completa de las mismas (entre 4 y 12 inyecciones según el tipo y extensión de las siembras). En el tratamiento de la retinopatía por radiación las inyecciones son mensuales hasta observar un control de la retinopatía, obteniendo normalmente el control tras 2 o 3 inyecciones.

El tratamiento intravítreo de los pacientes con retinoblastoma se reserva a casos muy seleccionados y es aconsejable que se realice en centros con amplia experiencia en el manejo de retinoblastoma. En ningún caso puede sustituir al tratamiento con quimioterapia por vía sistémica o intraarterial bajo supervisión de oftalmólogos y oncólogos pediátricos.

Bibliografía

1. Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18:41-53.
2. Shields CL, Ramasubramanian A, Thangappan A, *et al.* Chemoreduction for group E retinoblastoma: comparison of chemoreduction alone vs chemoreduction plus low-dose external radiotherapy in 76 eyes. *Ophthalmology.* 2009;116(3):544.e1-551.e1.
3. 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(11):1399-406.
4. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(11):1339-43.
5. Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1963;67:164-72.
6. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18:41-53. viii.
7. Ericson LA, Rosengren BH. Present therapeutic resources in retinoblastoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1961;39:569-76.
8. Ericson LA, Karlberg B, Rosengren BH. Trials of intravitreal injections of chemotherapeutic agents in rabbits. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1964;42(4):721-6.
9. Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res.* 1987;78(8):858-68.
10. Ueda M, Tanabe J, Inomata M, *et al.* Study on conservative treatment of retinoblastoma: effect of intravitreal injection of melphalan on the rabbit retina. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1995;99:1230e5.
11. Ghassemi F, Shields CL, Ghadimi H, *et al.* Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Aug;132:936-41.
12. Shields CL, Douglass AM, Beggache M, *et al.* Intravitreal chemotherapy for active vitreous seeding from retinoblastoma: Outcomes after 192 consecutive injections. The 2015 Howard Naquin Lecture. *Retina.* 2015 Dec 1.
13. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:1268-71.
14. Francis JH, Schaiquevich P, Buitrago E, *et al.* Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study. *Ophthalmology.* 2014;121:1810-7.
15. Finger PT, Chin KJ, Semenova EA. Intravitreal anti-VEGF therapy for macular radiation retinopathy: a 10-year study. *Eur J Ophthalmol.* 2015;1;26: 60-6.
16. Francis L Munier, Sameh Soliman, Alexandre P Moulin, *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(8):1084-7.