

INFORMACION SOBRE LAS SECUELAS Y FUTUROS RIESGOS PARA LOS SOBREVIVIENTES DE RETINOBLASTOMA

LAURA SCHWARTZ

Unidad Oncología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires

Resumen Los índices de sobrevida de los pacientes con cáncer en la infancia han aumentado en las últimas décadas. Se observan secuelas como consecuencia de esta enfermedad y su tratamiento. Los sobrevivientes de retinoblastoma presentan efectos adversos como consecuencia de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Las formas bilaterales irradiadas presentan un riesgo aumentado de desarrollar un segundo cáncer. Tanto los casos que presentaron retinoblastoma unilateral o bilateral pueden transmitir esta enfermedad a su descendencia. El diagnóstico de este tumor es excepcional después de los 4 años de edad y no se sabe claramente qué conocimiento tienen estos sobrevivientes del diagnóstico, del tratamiento y de los futuros riesgos. El consentimiento informado y el posterior resumen de historia clínica no aclaran demasiado a los padres. Los pacientes curados de retinoblastoma se verían beneficiados con un seguimiento prolongado en las instituciones en que fueron tratados, ya que les permitiría recibir información acerca de lo padecido, del tratamiento, de los riesgos y se podrían identificar las consecuencias posteriores de la enfermedad y su tratamiento.

Palabras clave: retinoblastoma, secuelas, riesgos

Abstract *Information on late effects and future risks for retinoblastoma survivors.* The survival rates of childhood cancer have increased in the past few decades. Late consequences related to the cancer and the treatment are observed. The late effects in retinoblastoma survivors are related to the surgery, the radiotherapy and the chemotherapy. Patients with irradiated bilateral retinoblastoma are at high risk to develop a second cancer. Survivors of bilateral or unilateral forms could transmit this disease to their offspring. The diagnosis of retinoblastoma is exceptional after 4 years of age, and it is not clear whether these survivors have knowledge of their diagnosis, treatment and future risks. The informed consent and the summary of the clinical histories do not help to clarify the situation. It will be of great benefit for the patients cured of retinoblastoma to have a long-term follow-up in the institution that treated them and to receive information about the disease, the treatment and the future risks.

Key words: retinoblastoma, late effects, risks

Un estudio comparativo de los índices de sobrevida de quienes padecieron cáncer en la infancia, entre 1962 y 2003, muestra cómo los índices de mortalidad han disminuido notoriamente en el mundo¹. Al aumentar los porcentajes de curación y, por lo tanto la sobrevida de los niños tratados por cáncer, disminuye el riesgo de muerte por esta enfermedad pero se manifiestan secuelas y la muerte como consecuencia de éstas.

El retinoblastoma se presenta con una incidencia estimada de 1/15 000 a 1/20 000 recién nacidos vivos. Es un cáncer del niño pequeño (la edad media en el momento del diagnóstico en las formas unilaterales es de 2 años y en las formas bilaterales es de menos de 12

meses), con una frecuencia aproximada de 75% para las formas unilaterales y 25% para las bilaterales y una posibilidad de curación para ambas formas del 80% al 90%^{2,3}. Excepcionalmente se presenta después de los 4 años de edad. La enucleación es el tratamiento inicial más frecuente en las formas unilaterales y en el ojo más comprometido de los casos bilaterales. La radioterapia es el tratamiento inicial más frecuente en las formas bilaterales y cuando hay extensión al nervio óptico, órbita o sistema nervioso central. La fotocoagulación, la crioterapia y la braquiterapia están indicadas en formas específicas del tumor. La quimioterapia es administrada en los casos en que el estudio anatómico-patológico muestra que el tumor es muy grande o se extiende más allá de las estructuras oculares^{2,3}. Shields propone, en casos especiales, el uso de la quimioterapia como primer tratamiento para reducir el volumen tumoral⁴. Cuando se logró un seguimiento prolongado de estos pacientes se identificaron los efectos adversos de los tratamientos⁵⁻⁸.

Recibido: 31-VIII-2004

Aceptado: 30-XI-2004

Dirección postal: Dra. Laura Schwartz, Arroyo 897, 1007 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4821-4645

e-mail: laurisbey@hotmail.com

Las secuelas físicas, actuales o potenciales, más significativas son referidas a la cirugía, la quimioterapia y a la radioterapia. A la cirugía: enucleación unilateral o bilateral, retracción de párpados, hipoplasia de la órbita, asimetría facial, granulomas inflamatorios de la órbita por prótesis; exenteración de la órbita. A la quimioterapia: infertilidad y cáncer de vejiga urinaria (ciclofos-famida), miocardiopatía (antraciclina), hipoacusia bilateral (cisplatino), encefalomielopatía (metrotrexato y citosina arabinósida intratecal), neuropatía motora y sensorial periférica (vincristina, etopósido), leucemia (etopósido). A la radioterapia: En el globo ocular: catarata, retinopatía, hemorragia del cuerpo vítreo, neuritis del nervio óptico, queratoconjuntivitis, iridociclitis, glaucoma, panoftalmitis, xeroftalmia, *phthisis bulbi*. En órbita: hipoplasia de la órbita, depresión de huesos temporales (cráneo en reloj de arena), asimetría facial, retracción palpebral, anomalías dentales. En cráneo: deficiencias de las hormonas pituitarias (insuficiencia de la hormona del crecimiento aislada, panhipopituitarismo), dificultades del aprendizaje, trastornos neuropsicológicos, hipoacusia, neuropatía de pares craneanos.

Los sobrevivientes de retinoblastoma tienen un riesgo aumentado para desarrollar un segundo cáncer. Los pacientes con retinoblastoma bilateral tienen un riesgo mayor que los unilaterales a desarrollar un segundo cáncer en las áreas de irradiación⁹⁻¹¹. Se estima que a los 30 años del diagnóstico del retinoblastoma el 90% de los pacientes irradiados y el 70% de los pacientes no irradiados están bajo riesgo a desarrollar un segundo cáncer¹². Tanto en los casos de retinoblastoma unilateral como bilateral el tipo histológico predominante del segundo cáncer son los sarcomas de partes blandas y osteosarcomas en las áreas irradiadas. También se pueden desarrollar osteosarcomas alejados de las zonas de irradiación, coincidencia que se debería a la diferente expresión de una única mutación, por lo que ambos tumores compartirían mecanismos patogénicos comunes. El gen del retinoblastoma comparte su locus con el gen del osteosarcoma^{13,14}. Schulz presentó los resultados del efecto causado por el envío de información a 801 adultos sobrevivientes de retinoblastoma acerca del riesgo que tienen a desarrollar un segundo cáncer y la probabilidad de morir a causa de éste¹⁵. Al cuestionario se adjuntaron artículos que hacen referencia al desarrollo del segundo cáncer en quienes padecieron retinoblastoma^{10,12}. La investigación es limitada por el impacto psicológico desconocido de esta información y porque sólo respondió el 50%. La hipótesis de Schulz fue que quienes presentaron retinoblastoma bilateral y habían recibido radioterapia informarían mayor angustia que los que padecieron retinoblastoma unilateral y no recibieron radioterapia. Sin embargo, no hubo diferencias y las respuestas abarcaron un panorama diverso, desde quienes consideraron la información como valiosa y favorable hasta

los que se sintieron abrumados por la misma. Además, muy pocos llamaron a los investigadores para cuestionar la encuesta y menos del 20% fue a control médico¹⁵.

Un número no determinado de sobrevivientes de retinoblastoma ignora lo padecido y recuerda los tratamientos de manera confusa. Byrne y Kadan-Lottick mostraron las deficiencias en el conocimiento que tienen los adultos sobrevivientes de cáncer en la infancia referidos a los aspectos básicos del diagnóstico y del tratamiento, lo que les impide buscar y recibir un seguimiento y controles adecuados^{16,17}. Una investigación de Bashore mostró que de 141 adultos jóvenes sobrevivientes de cáncer en la infancia, todos sabían haber padecido cáncer, el 84% conocía el diagnóstico preciso y sólo el 50% hizo referencia a algunos citostáticos que habían recibido y, en aquellos que habían sido tratados con radioterapia el desconocimiento acerca de este tratamiento, área y dosis fue evidente¹⁸.

Peretz-Nahum ha reconocido en sobrevivientes de retinoblastoma que las secuelas físicas originan problemas relacionados con los aspectos psicológicos, la escolaridad y el comportamiento social⁷. Byrne observó que, a pesar de alcanzar logros educacionales y laborales con buenos ingresos, quien sobrevive a un retinoblastoma, no sólo se ve afectado por las secuelas físicas sino que el riesgo a transmitir la enfermedad afecta toda la vida familiar y personal, con más dificultad para contraer matrimonio, una menor tendencia a tener hijos y mayor posibilidad de divorcio, comparados estos datos con la población general¹⁹. El retinoblastoma se puede desarrollar de forma esporádica o hereditaria^{20,21}. Entre el 30% y el 40% se transmiten de modo autosómico dominante con una penetrancia del 90%.

Las instituciones que atienden a niños con cáncer son las que, teniendo debida cuenta del ¿cuándo?, el ¿cómo?, el ¿dónde?, ¿a quiénes? y el ¿quiénes?, deben transmitir la información acerca del futuro que se presenta una vez terminado el tratamiento. Está demostrado que cuando se inicia el tratamiento, el consentimiento informado aceptado por los padres es limitado, y cuando se termina el tratamiento, el resumen de la historia clínica que se les entrega a los padres no aclara demasiado. Las entrevistas con los padres tienen por objetivo no alarmarlos ni exaltarlos, sino conseguir que comprendan la magnitud del problema y puedan transmitir a sus hijos verdades que no se pueden negar o desplazar porque en algún momento, tarde o temprano, surgirán las preguntas, tanto de los sobrevivientes que desarrollaron la forma esporádica como cuando varios hermanos presentan la misma enfermedad. No se deben perder las oportunidades de entrevistar a los padres; agobiados por saber que se trata de una enfermedad con connotaciones genéticas y con posibilidades a desarrollar un segundo cáncer, se corre el riesgo de que nieguen el problema y se convierta en un secreto de familia.

Secreto incontenible, ya que toda enfermedad que pudo ser mortal y que deja secuelas orgánicas, especialmente las cosméticas faciales, afectan la personalidad y condicionan la conducta no sólo de quien la padeció sino de toda la familia. No son pocos los sobrevivientes de retinoblastoma que se enteran de lo padecido por terceros o por tener hijos con el mismo mal o que estímulos inesperados actúen como detonantes de la verdad y provoquen crisis existenciales que afecten las áreas emocionales, intelectuales, morales y religiosas. Haber sentido durante el diagnóstico y tratamiento sobreprotección, los predispone a una mayor labilidad e intolerancia frente a las exigencias del medio ambiente, lo que da origen a ideas persecutorias de un mundo amenazante. Estos temores afectan el aprendizaje, la creatividad, la productividad o la participación en la vida social, con dificultades para insertarse en el mundo de los mayores. A las propias alteraciones emocionales del sobreviviente se agregan las dificultades emocionales del entorno familiar, porque todos los padres que han tenido un hijo con cáncer se desvalorizan, manifiestan sentimientos de culpa y viven preocupados y alertas a cualquier problema de salud de este hijo.

La experiencia muestra que no son pocos los sobrevivientes de retinoblastoma que manifiestan deficiencias en el conocimiento de su diagnóstico y su tratamiento y de los riesgos futuros. Cuando el propio sobreviviente busca información está asumiendo una responsabilidad y quien le informa es responsable de tener en claro qué, por qué y para qué informa. Tanto los médicos como los psicólogos deben dejar de lado libretos difíciles de modificar y ponerse en el plano de comprensión del paciente antes de preguntar qué lo trae a consultar, porque esto ayudará a considerar lo que se debe transmitir. Para esto es necesario tener espacio y tiempo y tener en cuenta que quien recibe alguna información desfavorable no puede estar solo, tiene que estar acompañado por alguien que lo ayude a soportarla. La mala o deficiente información que recibieron durante su crecimiento y las verdades a medias constituyen la barrera más difícil de superar; por eso para los médicos, y especialmente para los psicólogos, suele ser difícil vencerla. Cuando se decide transmitir este tipo de información se debe saber si quien sobrevivió a un retinoblastoma, diagnosticado y tratado cuando tenía menos de 4 años de edad, tiene idea de haber padecido una enfermedad grave cuando fue niño, porque a la pérdida de la visión o secuelas cosméticas se agregan otros problemas. El impacto que produce, el tiempo de reacción y las consecuencias de estas revelaciones son desconocidas. Finvarb afirma que el procesamiento de la información exige tener en cuenta tres tiempos: el tiempo, entendido como duración de las cosas sujetas a mudanza; el tiempo de reacción entre el conocimiento de la señal y el inicio de la respuesta y el tiempo de movimiento o velocidad con que puede rea-

lizarse este movimiento²². Es imposible considerar cuánta verdad puede soportar una persona, especialmente quienes conviven con la incertidumbre e interrogantes. A pesar de que algunos sobrevivientes de retinoblastoma intuyen y temen la posibilidad de tener hijos con el mismo tumor, la consulta espontánea a un genetista es infrecuente. Luna analiza la naturaleza compleja de la información, ya que sostiene que quien informa puede crear "auto-profecías", o poner rótulos a quien quizás nunca desarrolle esa patología; por otra parte, advierte sobre las dificultades psicológicas que pueden provocar más información que posibilidades terapéuticas²³.

Todo sobreviviente de retinoblastoma es altamente vulnerable, con una carga notable de ansiedad y angustia no sólo por las secuelas físicas, que pueden requerir más de una intervención quirúrgica para resolverlas, sino por la pérdida de la visión, y especialmente por el temor a las recaídas, la muerte y transmitir la enfermedad a sus hijos. La ansiedad es un síntoma predominante del trastorno de estrés postraumático que puede aparecer meses o incluso años después de que haya ocurrido el suceso estresante²⁴. La ansiedad acompañada de temores y recuerdos inquietantes referidos al tratamiento, la hipervigilancia y somatizaciones, son algunas de las manifestaciones de este trastorno que se ha observado, también, en los sobrevivientes de cáncer en la infancia y adolescencia, con repuestas físicas y emocionales persistentes después de 10 años de terminado el tratamiento^{25, 26}. Hobbie demostró que el 20.5% de 78 adultos jóvenes sobrevivientes de cáncer en la infancia presentaba síntomas incluidos en este trastorno²⁵. Las evaluaciones psicológicas deben acompañar a los controles clínicos para poder identificar a quienes presentan este tipo de problemas que pueden variar, desde ligeros a graves y entre los últimos, abuso de estupefacientes o tendencia al suicidio²⁷.

Perder el seguimiento de un sobreviviente de cáncer en la infancia impide, además, detectar la predisposición genética al cáncer familiar. La familia de un niño que padece cáncer es considerada por Strong como una "unidad de análisis", ya que se ha observado que pueden pasar 20 o más años desde el momento del diagnóstico para que se pongan en evidencia connotaciones hereditarias vinculadas al desarrollo del cáncer, sea en el propio sobreviviente o en algunos de sus familiares con un riesgo, en todos los casos, a desarrollar un primer y un segundo cáncer en adultos jóvenes de menos de 35 años²⁸. Hoy, en los sobrevivientes de retinoblastoma se pueden llevar a cabo determinaciones genéticas para evaluar el riesgo de transmitirlo a su descendencia^{29, 30}. Es conveniente transcribir aquí las consideraciones de Penchaszadeh acerca de las pruebas genéticas: "Las pruebas genéticas en la práctica médica: a) deben ser voluntarias y no impuestas; b) deben estar precedidas por información adecuada sobre el propósito de las mis-

mas, así como las implicancias de los diversos resultados posibles; c) sus resultados no deben ser divulgados a terceros sin el consentimiento explícito del paciente; d) los resultados desfavorables deben ser seguidos por asesoramiento genético y el ofrecimiento de métodos de prevención o tratamiento, si existen³¹.

Lansky sostiene que el tratamiento exitoso y la rehabilitación de un niño que padeció cáncer depende no sólo de los buenos protocolos de tratamiento, de las características favorables de la enfermedad y de profesionales bien entrenados; también los factores psicológicos y sociales están asociados a los resultados finales³². Reiteramos la necesidad de un seguimiento organizado de los sobrevivientes de retinoblastoma y de registrar en las historias clínicas los datos de las secuelas físicas, las consecuencias psicológicas y sociales, el grado de escolaridad alcanzado, actividades laborales, y si su descendencia se ha visto afectada o no por el mismo mal o si desarrolló un segundo cáncer. Estas historias se deben mantener actualizadas y por el tiempo estimado del promedio de vida de la población, ya que las evaluaciones retrospectivas mantienen a los médicos alertas y porque estas investigaciones constituyen una fuente de conocimiento de incalculable valor.

Agradecimiento: La autora agradece a la Licenciada María del Carmen Depetris por su colaboración en la revisión y la elaboración de este manuscrito.

Bibliografía

- The good news about survival rate. www.mskcc.org/mskcc/html/2836.cfm (Consultado el 19-10-03).
- Abramson DH. Retinoblastoma. Diagnosis and treatment. *Ca-A Ca J Clin* 1982; 32: 130-40.
- Zelter M, Damel A, Gonzalez G, Schwartz L. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer* 1991; 68: 1685-90.
- Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Demirci H, Meadows AT, Naduvilath TJ. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 460-4.
- Messner EP, Fritze H, Mohr C, et al. Long-term treatment effects in patients with bilateral retinoblastoma: ocular and mid-facial findings. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 309-14.
- Anteby J, Ramu N, Gradstein L, Miskin H, Pe'er J, Benezra D. Ocular and orbital complications following the treatment of retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8: 106-11.
- Peretz Nahum M, Gdal-On M, Kuten A, Herzl G, Horovitz Y, Weyl Ben Arush M. Long-term follow-up of children with retinoblastoma. *Pediatr Hem Oncol* 2001; 18: 173-9.
- Hall LS, Ceisler E, Abramson D. Visual outcomes in children with bilateral retinoblastoma. *J AAPOS* 1993; 3: 138-42.
- Roarty JD, McLean IW, Zimmerman LE. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmol* 1988; 95: 1583-7.
- Eng C, Li FP, Abramson DH, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1121-8.
- Abramson DH, Nelson MR, Dunkel IJ, Frank CM. Third (fourth and fifth) non ocular tumor in survivors of retinoblastoma. *Ophthalmol* 2001; 108: 1868-76.
- Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tung G. Second non-ocular tumor in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? *Ophthalmol* 1984; 91: 1351-5.
- Hansen MF, Cavenee WK. Retinoblastoma and osteosarcoma: The prototypic cancer family. *Acta Paediatr Jpn* 1987; 29: 526-33.
- Benedict WF, Fung YT, Murphree AL. The gene responsible for the development of retinoblastoma and osteosarcoma. *Cancer* 1988; 62: 1691-4.
- Schulz ChJ, Riddle MP, Valdimirsdottir HB, Abramson DH, Sklar ChA. Impact on survivors of retinoblastoma when informed of study results on risk of second cancers. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 36-43.
- Byrne J, Lewis MES, Halamek L, Connelly RR, Mulvihill JJ. Childhood cancer survivor's knowledge of their diagnosis and treatment. *Ann Int Med* 1989; 110: 400-3.
- Kadan-Lottick NS, Robison LL, Gurney JG, et al. Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis and treatment. *JAMA* 2002; 287: 1832-9.
- Bashore L. Childhood and adolescents cancer survivor's knowledge of their disease and effects of treatment. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21: 98-102.
- Byrne J, Rears TR, Whitney Ch, Pary DM. Survival after retinoblastoma: long-term consequences and family history of cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 160-5.
- Knudson AG Jr. Genetic and the etiology of childhood cancer. *Pediatr Res* 1976; 10: 513-7.
- Knudson AG Jr. Hereditary cancer disclose a class of cancer genes. *Cancer* 1989; 63: 1888-91.
- Finvarb GM. Incidencia de los avances terapéuticos en niños y adolescentes que padecieron cáncer. *Rev Arg Psiquiat* 2002; 13: 48-52.
- Luna F, Genética. Desafíos éticos y sociales. El problema de la información. *Bol A N Medicina* 2001; 79: 333-42.
- Trastornos por estrés posttraumático y trastornos por estrés agudo. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Sinopsis de Psiquiatría*. 8ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2001, pp 698-705.
- Hobbie WL, Stuber M, Meeske K, et al. Symptoms of posttraumatic stress in young adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4060-6.
- Langeveld NE, Grootenhuys MA, Voute PA de Haan RJ. Post-traumatic stress symptoms in adult survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 604-10.
- Recklitis C, O'Leary T, Diller L. Utility of routine psychological screening in the childhood cancer survivor clinic. *J Clin Oncol* 2003; 21: 787-92.
- Strong L. Genetic implications for long-term of childhood cancer. *Cancer* 1993; 71: 3435-40.
- Wiggs J, Nordenskjöld M, Yandell D, et al. Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene. *N Engl J Med* 1988; 318: 151-5.
- Nichols KE, Li FP, Haber DA, Diller L. Childhood cancer predisposition: Applications of molecular testing and future implications. *J Pediatr* 1998; 132: 389-97.
- Penchaszadeh VB. Aspectos éticos del proyecto del genoma humano. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 731-3.
- Lansky SB. Impediments to treatment and rehabilitation of the childhood cancer patient. *Ca-A Ca J Clin* 1985; 53: 302-7.