

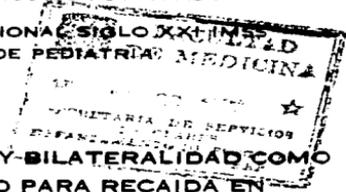
11237  
19



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA MEDICINA



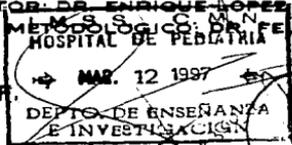
AFECCION A COROIDES Y BILATERALIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA RECAIDA EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA

TESIS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN  
PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A :  
DRA. LUZ MARIA BRENA GARCIA



TUTOR: DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR  
ASESOR METODOLOGICO: DR. FELIPE ALONSO  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

MEXICO, D. F.



MARZO 1997

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

### A DIOS:

*Gracias por darme la fuerza y el valor suficientes para lograr una más de mis metas, por iluminar día a día mi camino y mostrarme la magnitud de su amor a cada instante .*

### A MIS PADRES:

*Por ser el ejemplo de mi vida, gracias por su apoyo , su confianza y sus palabras de aliento en los momentos más difíciles de mi vida.*

### A MIS HERMANOS :

*Por el apoyo incondicional que siempre me brindaron y la confianza depositada en mí .*

### A SUHBERT:

*Por su paciencia y su tiempo.*

### A MIS AMIGOS.

## INDICE

CONTENIDO	PAGINA
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	7
PROBLEMA	8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	11
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFIA	20

## RESUMEN

### Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Proyecto:** Afección a coroides y bilateralidad como factor de riesgo para recaída en pacientes con Retinoblastoma.

**Tutor:** Dr. Enrique López Aguilar

**Testista:** Dra. Luz María Brena García

**Antecedentes:** El retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente en niños, con una incidencia de 1:20 000 a 1:30 000 nacidos vivos a nivel mundial. La frecuencia estimada de bilateralidad es de 20-30%. La incidencia del retinoblastoma en niños residentes del Distrito Federal correspondiente al año de 1991 (tasa de 6.23) concuerda con la que se encuentra en países en vías de desarrollo, siendo más frecuente en el sexo masculino independientemente de la edad. En México ocupa el 3º al 5º lugar y su frecuencia representa entre 11 y 12% de todos los tumores pediátricos. En nuestro Hospital ocupa el 6º lugar en frecuencia.

Algunos estudios han sugerido que la invasión a coroides con o sin invasión al nervio óptico tienen más tendencia a desarrollar metástasis. Messner en 1991 reportó que el riesgo de enfermedad metastásica incrementó con la invasión a coroides. Oliver encontró que el grado de invasión al nervio óptico y la invasión a coroides ensombrecen el pronóstico. Sin embargo, Kopelman, Redler y Ellsworth infieren que la extensión a coroides no se correlaciona con el aumento de la recaída.

**Objetivos:** Determinar si la infiltración a coroides y la bilateralidad al momento del diagnóstico son un factor de riesgo para recaída.

**Diseño:** Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

**Resultados:** Se revisaron un total de 37 expedientes con diagnóstico de retinoblastoma diagnosticados y tratados en esta unidad, en el periodo de abril de 1989 a diciembre de 1996. Se incluyeron 16 pacientes (43%) del sexo femenino y 21 (57%) del sexo masculino. La edad promedio de presentación fue de 30 y 25 meses respectivamente. En 25 pacientes (68%) se documentó retinoblastoma unilateral y en 12 (32%) bilateral al momento del diagnóstico. Clínicamente se encontró que en 22 pacientes (59.5%) el signo inicial fue leucocoria, estrabismo en 8 pacientes (21.6%), disminución de la agudeza visual en 2 pacientes (5.4%), y catarata, endofalmitis, hipopión, dolor ocular y fotofobia en 5 pacientes (2.7% respectivamente). La estadificación clínico patológica más frecuente correspondió al estadio II-C con 21 pacientes (56.8%), II-A y IV con 4 pacientes (10.8%) para ambos, I-A con 3 pacientes (8%), III-C con 2 pacientes (5.4%) y los estadios I-B, III-B y III-D con un paciente (2.7%) respectivamente. De los 37 pacientes, histológicamente se encontró infiltración a coroides en 28 (75.6%) y sin infiltración en 9 (24.4%). De los pacientes con infiltración 9 pacientes (32%) presentaron recaída. De los 98 pacientes sin infiltración a coroides ninguno tuvo recaída. De los pacientes que recayeron, 5 (53%) se encontraban en el estadio II-C. De los pacientes con afección bilateral 2 (16.6%) presentaron recaída. Las recaídas fueron a SNC (100%), médula ósea (22%) y sistema óseo (67%).

Se presentaron 3 defunciones de los cuales los 2 tenían retinoblastoma bilateral y 1 paciente unilateral, todos con estadio II-C. En todos los pacientes se utilizó quimioterapia en base al protocolo establecido en esta unidad ( cuadro 1). Las causas de defunción fueron para el primer paciente hipertensión endocraneana con pb.enclavamiento; en el segundo paciente se desconoce la causa de defunción y el tercer paciente falleció por mielomeningitis severa sec. a quimioterapia y choque séptico .

**Conclusiones:** El análisis de este trabajo permite considerar la infiltración a coroides como probable factor de riesgo para recaída, no así la bilateralidad, que se descarta como factor de riesgo. Sin embargo nos permite conocer algunas características de esta enfermedad en nuestro hospital como son : la edad más frecuente de presentación, la frecuencia de afección ocular uni o bilateral, cuadro clínico inicial, estadio más frecuente al diagnóstico , la frecuencia de recaída y la sobrevida.

## INTRODUCCION.

El retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente en niños con una incidencia anual de 1:20 000 a 1:30 000 nacidos vivos a nivel mundial . La frecuencia estimada de bilateralidad es de 20-30% con un importante incremento del retinoblastoma esporádico en años recientes. Cerca del 80% son diagnosticados antes de los 4 años (1). Entre los diferentes tumores malignos en niños el lugar que ocupa el retinoblastoma por su frecuencia e incidencia es variable. En los países en vías de desarrollo se encuentra en el 3º lugar (India) y 5º (Argentina y Cuba), con una frecuencia que va del 2.5 al 13% y una incidencia de 2.9 a 10.5 (tasas x 10e). En cambio, en los países desarrollados ocupa el 5º (Dinamarca y Francia) o el 6º ( E.U.A.); su frecuencia varía de 2.5 a 5.3% y su incidencia de 1.6 a 5.3 (tasas x 10e). La incidencia de retinoblastoma en niños residentes del Distrito Federal correspondiente al año de 1991 (tasa de 6.23) concuerda con la que se encuentra en países en vías de desarrollo. Por grupos de edad la incidencia disminuyó conforme aumentó la edad: las incidencias para menores de 1 año, de 1-4 años , de 5-9 años y de 10-14 años fueron : 9.97, 6.88, 0.31 y 0.27 respectivamente (tasa por 10e). El retinoblastoma fue más frecuente en el sexo masculino independientemente de la edad con una relación de 1.6: 1.

En México, según reportes de algunos hospitales el retinoblastoma ocupa el tercero o quinto lugar y su frecuencia representa entre el 11 y 12% del total de los tumores pediátricos (2) . En el año de 1991 se registraron 168 neoplasias en niños residentes del Distrito Federal y la frecuencia de las principales neoplasias fue la siguiente: leucemias 33.3%, linfomas 15.5%, retinoblastoma 8.9% y de 8.3% para los tumores de SNC y de células germinales. La incidencia fue : leucemias 23.3, linfomas 10.8, retinoblastoma 6.2 y para los tumores del SNC y células germinales del 5.8 (tasas x 10e ) (3) . En este Hospital el retinoblastoma ocupó el 6º lugar en frecuencia precedido por leucemias, linfoma de Hodgkin, tumores del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin e histiocitosis (4) .

Se conocen formas hereditarias, no hereditarias y mutaciones cromosómicas (5) Aproximadamente el 90% son esporádicos sin historia familiar de retinoblastoma y el 10% se hereda en forma autosómica dominante y/o existe alteración en el cromosoma 13q región 14 en las células somáticas como germinales (1). Los hijos de los pacientes de casos esporádicos bilaterales tendrán un 50% de posibilidades de desarrollar retinoblastoma. Si ambos padres son normales y tienen un hijo afectado el riesgo de que el siguiente hijo tenga la misma patología es del 1% si es unilateral y del 6% si es bilateral (1, 6, 7).

El diagnóstico se realiza mediante un examen oftalmológico que incluya fondo de ojo, clínicamente puede diagnosticarse por la presencia de leucocoria (60%) y estrabismo (21%), es posible encontrar también disminución de la agudeza visual (1.5%), fotofobia y cefalea (1.5%), hipopión (2%), hipema, fijación de la pupila e iritis (1.5%) siendo rara la celulitis orbitaria (8).

Radiológicamente se observan calcificaciones y aumento de tejidos blandos a nivel orbitario, en la serie ósea y gamagrafía es posible observar lesiones óseas por destrucción y/o reacción perióstica. La TAC es útil para demostrar la extensión intra y extracelular y es necesaria la realización de punción lumbar y aspirado de médula ósea para estadificación (9). Siendo el diagnóstico definitivo en base al estudio anatomopatológico.

De acuerdo al patrón de crecimiento se divide el retinoblastoma en endofítico y exofítico, pudiendo encontrarse combinaciones de ambas variedades (11). La diseminación del retinoblastoma puede ser en forma directa en la órbita, hematogena cuando el tumor invade la coroides, a médula ósea, huesos, hígado y con menos frecuencia a pulmón, por extensión linfática a los ganglios retroauriculares e invasión del nervio óptico a lo largo de los axones al cerebro y/o cruzando la pia en el espacio subaracnoideo pudiendo ser llevado por el LCR al cerebro (12).

El manejo del retinoblastoma depende de la extensión de la enfermedad, para lo cual en el servicio de oncología del Hospital de Pediatría CMN siglo XXI se utiliza la estadificación de Pratt (13,14).

#### **ESTADIOS CLINICOS Y PATOLOGICOS DEL RETINOBLASTOMA**

- I Tumor (focal o multifocal) confinado a la retina**
  - A Ocupación de un cuadrante o menos**
  - B Ocupación de dos cuadrantes o menos**
  - C Ocupación de más del 50% de la retina**
  
- II Tumor (unifocal o multifocal) confinado al globo ocular**
  - A Con siembras vítreas**
  - B Extensión al nervio óptico**
  - C Extensión a la coroides**
  - D Extensión a la coroides y al nervio óptico**
  - E Extensión a emisarios**
  
- III Extensión extraocular del tumor (regional)**
  - A Extensión más allá del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea)**
  - B Extensión a través de la esclera al contenido orbitario**
  - C Extensión a la coroides y más allá del nervio óptico**
  - D Extensión a través de la esclera en el contenido orbitario y más allá del nervio óptico**
  
- IV Metástasis a distancia**
  - A Extensión a través del nervio óptico al cerebro**
  - B Metástasis hematogena a tejidos blandos y hueso**
  - C Metástasis a médula ósea**

Algunos estudios han sugerido que los pacientes con invasión a coroides con o sin invasión al nervio óptico tienen más probabilidad de desarrollar metástasis. Messner en 1991 reportó que el riesgo de enfermedad metastásica incrementó con la invasión a coroides que también fué visto en asociación con la invasión al nervio óptico y/o enucleación tardía (15). Olver y col encontraron que los dos factores histológicos independientes fueron el grado de invasión al nervio óptico y la invasión a coroides y cuando existen ambos el pronóstico es peor (12, 14, 16, 36).

Kopelman, Redler y Ellsworth infieren que la extensión a coroides no se correlaciona con el aumento de la mortalidad proponiendo la producción de metástasis por medio de la circulación retiniana (12, 17, 18, 19). Sin embargo no existe en la literatura información bien establecida sobre la afección a coroides como predictivo para recaída, existiendo aun controversia sobre si la afección a coroides y la bilateralidad son factores concluyentes para la misma (36).

En los estadios iniciales cuando no hay invasión al nervio óptico la sobrevivencia puede ser del 100%. Si hay invasión a la lámina cribosa la sobrevivencia disminuye a 85-90%, sin embargo, cuando la invasión se extiende más allá de ésta desciende hasta el 40%. El peor pronóstico es cuando existe invasión a la órbita, SNC o metástasis al momento del diagnóstico (1).

Las primeras consideraciones para iniciar el tratamiento incluyen evaluar si existe visión o visión potencial, si el tumor está confinado al globo ocular, extensión al nervio óptico, o si existen metástasis. La enucleación del ojo está indicada cuando no existe posibilidad de preservar una visión útil si el tumor es destruido, si existe glaucoma antes del tratamiento conservador este empeorará con el mismo y si existe infiltración importante a retina tampoco podrá preservarse el ojo (19, 12). Cuando la enfermedad ha invadido estructuras vecinas al ojo afectado se requiere exeresis de la cavidad orbitaria. La evidencia microscópica de extensión al nervio óptico es indicativo de radioterapia y/o quimioterapia suplementarias. La crioterapia y fotocoagulación pueden emplearse en tumores pequeños (menos de 5 discos de diámetro) o tumores que aparecen después de la radioterapia. La desventaja es que los tumores grandes o siembras vitreas no pueden ser tratadas adecuadamente ya que el manejo siempre deja una cicatriz retiniana que es mayor que la resultante por la radiación, esto es principalmente importante para los tumores que incluyen la macula. El manejo radioterápico está indicado en pacientes con evidencia de extensión tumoral extraocular y en un intento de preservar la función de acuerdo a los siguientes lineamientos:

- Radioterapia a órbita en estadios III A y IV A.
- Radioterapia a órbita y cráneo en estadios III C y IV A.
- Radioterapia a órbita, cráneo y columna en estadio IV con LCR positivo.

Sin embargo aunque esta trata completamente la retina incluyendo focos subclínicos, existe el riesgo de tumores secundarios inducidos por radiación ( 21, 24, 25) . Se ha empleado la radioterapia en placas para el control de siembras vitreas localizadas (25, 26).

El manejo quimioterápico estará indicado en todos los casos de retinoblastoma, el tiempo de duración y tipo de droga se determinará de acuerdo a la estadificación del paciente. Las principales drogas empleadas son Vincristina (VCR) 2 mg/m<sup>2</sup>SC IV, Ciclofosfamida (CFA) 600mg/m<sup>2</sup>SC IV, Adriamicina (ADR) 40 mg/m<sup>2</sup>SC IV, sin pasar de 450mg/m<sup>2</sup>SC de dosis acumulada, Epirrubicina (EPI) 70-90 mg/m<sup>2</sup>SC, Carboplatino 350 mg/m<sup>2</sup>SC por 2 días, VP16 100mg/m<sup>2</sup>SC por 2 días, Ametopterina (MTX) 12 mg/m<sup>2</sup>SC IT, ARA-C 30 mg/m<sup>2</sup>SC e Hidrocortidsona (HCS) 25 mg/m<sup>2</sup>SC IT. En esta unidad se emplean los siguientes esquemas de acuerdo a los estadios (cuadro I):

- Estadio I A a II B: VCR más CFA cada 3 semanas por 6 meses.
- Estadio II C a III B : VCR más CFA cada 3 semanas por 12 meses.
- Estadio III C a III D : VCR más CFA alternando con VCR más ADR cada 3 semanas por 18 meses.
- Estadio IV: VCR más CFA alternando con VCR más ADR cada 3 semanas por 24 meses.
- Estadio IV A: Quimioterapia intratecal con MTX e HCS 2 veces por semana hasta negativizar el LCR o radioterapia continua con quimioterapia intratecal cada 12 semanas. Quimioterapia sistémica con VCR más CFA alternando con VCR más ADR por 24 meses.

La quimioterapia sistémica con VCR,CFA,EPI alternando con carboplatino y VP16 tiene una duración de 12 a 15 meses y se emplea en caso de tumor con importante involucro a anexo detectada clínicamente. Sin embargo, también la quimioterapia incrementa el riesgo de tumores secundarios teniendo los pacientes con mutaciones genéticas un mayor riesgo de tumores secundarios no oculares, que se desarrollan alrededor de los 10 años después del diagnóstico de retinoblastoma, siendo de los más frecuentes el osteosarcoma (18,27,28,30,31,32,33).

Es de suma importancia establecer diagnóstico diferencial con otras entidades que dan un cuadro clínico similar al retinoblastoma ya que de esto depende un tratamiento oportuno y eficaz tales como la hiperplasia persistente de vítreo, enfermedad de Coats, hemorragia vítrea, astrocitoma hamartoma de la retina, toxocariasis ocular y celulitis orbitaria entre otras (34, 35).

## **JUSTIFICACION**

A pesar de los nuevos esquema de tratamiento continúan existiendo pacientes portadores de retinoblastoma con recaída por lo que es importante determinar si la afección a coroides y bilateralidad son factor de riesgo para la misma y de acuerdo a resultados analizar la respuesta al tratamiento administrado para evaluar la utilidad de los esquemas de manejo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existe controversia sobre si la afección a coroides y la bilateralidad son factor de riesgo para la recaída en pacientes con retinoblastoma por lo que es necesario comprobar esta asociación y de acuerdo a resultados intensificar las medidas de tratamiento con el fin de evitar las mismas .

¿ Es la presencia de infiltración a coroides un factor de riesgo para recaída ?

¿ La bilateralidad es un factor de riesgo para recaída ?

## **OBJETIVOS**

- 1. Identificar si la infiltración a coroides en un paciente con retinoblastoma al momento del diagnóstico es un factor de riesgo para recaída.**
- 2. Identificar si la presencia de bilateralidad en un paciente con retinoblastoma es un factor de riesgo para recaída.**

## **PACIENTES, MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO:**

**Tipo de estudio - retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.**

### **UNIVERSO:**

**Se realizó la revisión de expedientes de los pacientes con retinoblastoma diagnosticados y tratados en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI durante el periodo comprendido de abril de 1989 a diciembre de 1996.**

### **MUESTRA:**

**Se analizaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma que se encontraron en el archivo y que cumplieran los criterios pre-establecidos. A todos los pacientes se les realizó estudio anatomopatológico y recibieron tratamiento específico en esta unidad.**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- 1. Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de retinoblastoma establecido en la unidad.**
- 2. Pacientes que fueron diagnosticados y tratados en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI**
- 3. Pacientes con diagnóstico histopatológico establecido en esta unidad.**

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .**

- 1. Pacientes que recibieron tratamiento inicial en otra institución**
- 2. Pacientes que no completaron o abandonaron el tratamiento**

## RESULTADOS

Se registraron un total 61 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma en el periodo comprendido de abril de 1989 a diciembre de 1996. Durante el seguimiento se perdieron 5 pacientes al no acudir a revisiones subsiguientes, 5 pacientes por encontrarse el expediente incompleto y 14 expedientes que no encontraron en el archivo y/o que ya habían sido depurados.

Se incluyeron un total de 37 pacientes en el estudio, 21 (57%) del sexo masculino y 16 (43%) del sexo femenino y con una relación de 1.3:1. La edad promedio fue de 30 meses para el sexo femenino y 25 meses para el sexo masculino con rangos de 4 - 96 meses y 2 a 56 meses respectivamente. En 25 pacientes (68%) se presentó retinoblastoma unilateral y 12 (32%) bilateral al momento del diagnóstico. En cuanto a la afección ocular fue predominante en ojo izquierdo con 14 pacientes (38%) y 11 en ojo derecho (30%).

Clinicamente se encontró que en 22 pacientes (59.5 %) el signo inicial fue leucocoria, estrabismo en 8 pacientes (21.6%), disminución de la agudeza visual en 2 pacientes (5.4%), y catarata, endoftalmítis, hipopión, dolor ocular y fotofobia en 5 pacientes (2.7% respectivamente).

En todos los pacientes se realizó enucleación en el ojo más afectado así como estudios de extensión para estadificación de la enfermedad a su ingreso al hospital, incluyendo aspirado de médula ósea y toma de I.C.R. En 10 pacientes con retinoblastoma bilateral se realizó enucleación en ambos ojos.

De acuerdo a la clasificación clínica patológica al momento del diagnóstico el más frecuente correspondió al estadio II-C con 21 pacientes (56.8%), II A y IV con 4 pacientes (10.8%) respectivamente, I-A con 3 pacientes (8%), III-C con 2 pacientes (5.5%), y los estadios I-B, III B y III D con un paciente (2.7%) respectivamente. Histológicamente se encontró infiltración a coroides en 28 pacientes (75.6%) y sin infiltración en 9 (24.4%). Respecto a diferenciación celular se encontraron 11 pacientes (29.7%) con buena diferenciación celular, 11 pacientes (29.7%) con poca diferenciación, 8 pacientes (21.6%) con moderada diferenciación, 1 paciente (2.7%) no diferenciado y 6 pacientes (16.2%) no definidos. Se encontró infiltración a nervio óptico en 7 pacientes (19%).

El manejo quimioterápico se instituyó en todos los pacientes a base de ciclofosfamida-vincristina (CFA-VCR) en 27 pacientes y tratamiento alternativo con carboplatino-VP16 (CDDP-VP16) en 6 pacientes y en 4 cisplatino-ifosfamida - VP16 (VIP) al no existir buena respuesta al primer esquema de manejo. En 12 pacientes se administró también quimioterapia intratecal al documentarse infiltración a sistema nervioso central a base de Ara-C, Vincristina e hidrocortisona.

En 13 pacientes (35%) fué necesario administrar radioterapia suplementaria por falta de respuesta al manejo e infiltración a sistema nervioso central: 7 en estadio II - C (4 de ellos con retinoblastoma unilateral y 3 bilateral), 2 en estadio III unilateral y 2 en estadio IV unilateral ; 3 pacientes (8.1%) en estadio II-C bilateral recibieron crioterapia

De los 37 pacientes, 28 presentaron infiltración a coroides (75.6%) y de éstos 9 pacientes (32%) presentaron recaída; los 19 pacientes restantes(68%) con infiltración a coroides, no recayeron, todos presentaban infiltración a coroides. De éstos 5(55%) se encontraban en el estadio II-C y habían recibido su esquema completo de quimioterapia de acuerdo al protocolo establecido en esta unidad. De los 9 pacientes sin infiltración a coroides ninguno presentó recaída. De los pacientes con afección bilateral 2 pacientes (16.6%) presentaron recaída, ambos presentaban infiltración a coroides. Las recaídas fueron a Sistema Nervioso Central en 9 pacientes (100%), sistema óseo en 6 (67%) y médula ósea en 2 (22%).

La recaída en todos los estadios fué del 3% antes de los 2 meses aumentando hasta el 11% a los 12 meses, 20% a los 18 meses y 24% a los 40 meses. En pacientes con afección unilateral la recaída se presentó en 4% antes de los 2 meses, 16% antes de los 12 meses y aumentó hasta 26% antes de los 24 meses. Aquellos con bilateralidad presentaron recaída en el 8% antes de los 15 meses y 17% antes de los 16 meses. El 49% de los pacientes aún no completa 3 años de haberse realizado el diagnóstico, lo que no permite establecer un pronóstico a más de 3 años a pesar de encontrarse libre de enfermedad. La vigilancia a 6 meses se realiza actualmente en 23 pacientes correspondiendo al 62% de la población.

En nuestro estudio documentamos una sobrevida libre de enfermedad global del 94% antes de los 18 meses y del 90% antes de los 52 meses. En pacientes con retinoblastoma unilateral la sobrevida fue de 96% antes de los 18 meses y en bilateral del 91% antes de los 15 meses, disminuyendo hasta 82% antes de los 40 meses en este último. La sobrevida global en pacientes con estadio II-C fué del 90% antes de los 18 meses y del 85% antes los 40 meses. Prácticamente no hubo modificación por grupos uni y bilateral en estadio II-C siendo del 91% y 90% respectivamente . Los 4 pacientes de los estadios I-A a II-B presentaron una sobrevida del 100% sin recaída en ninguno de estos estadios. De los 4 pacientes en estadio III y IV, un paciente del estadio III y uno del

IV presentaron recaída , el primero se encuentra libre de enfermedad y el segundo en quimioterapia de rescate.

Se presentaron 3 defunciones, 2 del sexo masculino y 1 del sexo femenino de las cuales 2 sucedieron en pacientes con retinoblastoma bilateral en estadio II-C (el ojo más afectado ) y 1 paciente con retinoblastoma unilateral también en estadio II C , la edad al diagnóstico fue de 5, 8 y 18 meses respectivamente. A los 2 pacientes con retinoblastoma bilateral se les realizó enucleación de ambos ojos .El paciente con afección unilateral presentó infiltración a lámina cribosa. Los 3 pacientes presentaban infiltración a coroides con poca diferenciación celular . En ningún paciente se encontró infiltración a sistema nervioso central inicialmente por lo que no se administró Quimioterapia intratecal profiláctica de primera instancia. En todos los pacientes se utilizó quimioterapia a base al estadio de enfermedad y al protocolo establecido en esta unidad. La recaída se presentó en el primer paciente 27 meses posterior al inicio de la vigilancia, siendo a sistema nervioso central, médula ósea y sistema óseo. Falleció por hipertensión endocraneana con probable enclavamiento de amígdalas a 48 meses de su diagnóstico. El segundo paciente falleció 6 meses después del diagnóstico, se ignora la causa de defunción, sin embargo, hasta la última consulta recibida no se encontraba libre de enfermedad. El tercer paciente presentó recaída a sistema nervioso central y metástasis óseas, 4 meses después de iniciado esquema de manejo, falleció por mielosupresión severa, choque séptico y probable hemorragia intracraneana, 12 meses después de su diagnóstico.

## CONCLUSION

El retinoblastoma es uno de los tumores malignos más frecuentes en la infancia ocupando el 3º al 5º lugar en nuestra población y una incidencia DE 6.23 , esto coincide con las series reportadas a nivel mundial para los países en vías de desarrollo. Se observó una tendencia a disminuir esta patología conforme incrementaba la edad encontrándose el grupo de edad más afectado en menores de un año de edad siguiéndole el grupo de 1 a 4 años. Se observó una mayor frecuencia en el sexo masculino (2).

En nuestro Hospital esta entidad ocupó el 6º lugar en frecuencia en el estudio realizado por el Dr.López y Dra.De Jesus (1996). (4)

El presente estudio descriptivo identifica una mayor proporción de recaída en pacientes con infiltración a coroides que en aquellos pacientes que no presentaban esta entidad. La bilateralidad no se identificó con mayor proporción de recaída.

Sin embargo, estamos certeros de la necesidad de un estudio analítico que cuantifique razón de momios para dar factores de riesgo. Consideramos algunas limitaciones debido al tamaño de la muestra siendo necesario controlar algunos confusores como tratamiento, estadio al momento del diagnóstico y grado de infiltración a coroides.

En el este estudio se documentó una sobrevida global del 94% antes de los 18 meses y del 90% antes de los 52 meses. En pacientes con estadio II-C la sobrevida para la afección uni y bilateral fue del 90% antes de los 18 meses y del 85% antes de los 40 meses. Prácticamente no hubo modificación por grupos uni y bilateral en estadios II-C siendo del 91 y 90% respectivamente la sobrevida Los estadios I a II-B tuvieron una sobrevida del 100% a 2 y 4 años , no presentaron recaídas ni defunciones.

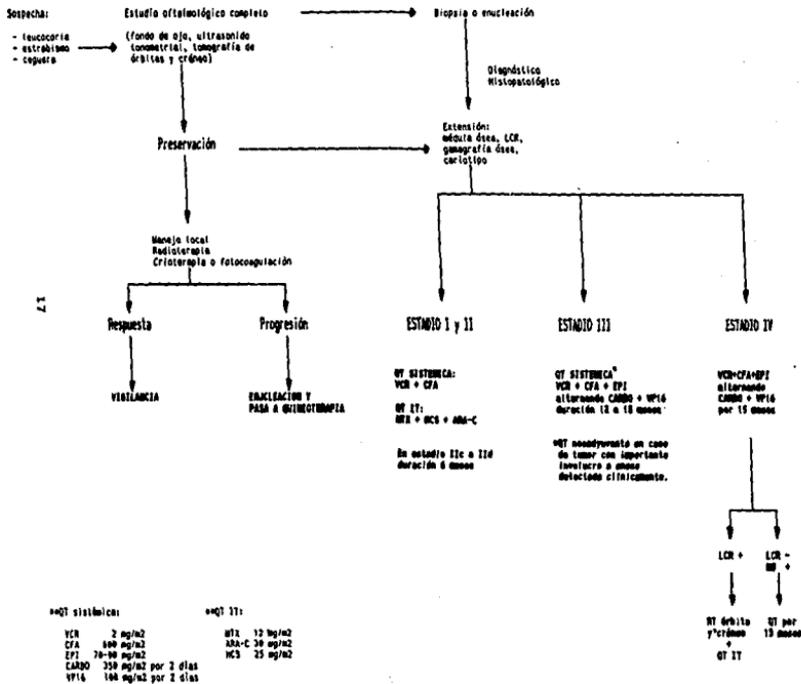
Un factor relacionado con el pronóstico y que determina el tipo y duración del tratamiento es el estadio clínico patológico al diagnóstico. Los estadios I y II-A coincidieron con un mejor pronóstico, sin defunciones ni recaídas y sobrevida del 100%, en contraste con 21 pacientes (55.5%) en estadio II-C con afección a coroides que presentaron 5 recaídas representando un 32% del grupo con afección a coroides. Se observa una menor recaída en estadios más avanzados y esto podría ser explicado por el tamaño de muestra en estos estadios (8 pacientes). De los pacientes con retinoblastoma bilateral sólo 2 (16.6%) de los 12 pacientes presentaron recaída, ambos pacientes se encontraban en estadio II-C para el ojo más afectado.

En este estudio no encontramos recaída en los estadios tempranos concluyendo que el estadio más avanzado es importante factor pronóstico para la sobrevida ya que observamos mayor recaída y/o metástasis en los estadios II-C, III y IV. Es necesario recalcar que todos los pacientes en estadios más avanzados tenían afección a coroides focal o extensa.

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE :  
EDAD :  
SEXO :  
No. DE FILIACION :  
EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO :  
FECHA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO :  
CUADRO CLINICO :  
ESTADIO DEL RETINOBLASTOMA :  
REPORTE HISTOPATOLOGICO :  
QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADA :  
FECHA DE ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA :  
FECHA DE REALIZACION DE ENUCLEACION :  
FECHA DE APLICACION DE RADIOTERAPIA :  
FECHA DE APLICACION DE CRIOTERAPIA :  
FECHA Y SITIO DE RECAIDA :  
FECHA DE INICIO DE VIGILANCIA :  
FECHA DE DEFUNCION :  
FECHA DE ULTIMA CONSULTA :

# RUTA DIAGNOSTICA EN RETINOBLASTOMA UNILATERAL



**TABLAS DE SOBREVIDA DE KAPLAN - MEYER PARA PACIENTES CON RETINOBLASTOMA**

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA UNILATERAL EN TODOS LOS ESTADIOS							
Mes Fracaso	No. Pacientes	Def	Pérdidas	Pb. Recaida	Pb. Sobrevida	Sobrevida acumulada	SE* 1.96
0	37	1	6	0.0270	0.9729	0.9729	0.0622
15	30	1	6	0.0333	0.9666	0.9405	0.0803
18	23	1	1	0.0434	0.9565	0.8996	0.1097
40	21	1	12	0.0476	0.9523	0.8568	0.1328
60	8	0	7	0	1	0.8568	0.1328

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA UNILATERAL							
Mes Fracaso	No. Pacientes	Def	Pérdidas	Pb. Recaida	Pb. Sobrevida	Sobrevida acumulada	SE* 1.96
18	26	1	5	0.04	0.96	0.96	0.0765
24	19	0	1	0	1	0.96	0.0765
36	18	0	7	0	1	0.96	0.0765
48	11	0	2	0	1	0.96	0.0765
60	9	0	2	0	1	0.96	0.0765

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA BILATERAL							
Mes Fracaso	No. Pacientes	Def	Pérdidas	Pb. Recaida	Pb. Sobrevida	Sobrevida acumulada	SE* 1.96
0	12	1	1	0.0833	0.9166	0.9166	0.1563
15	10	1	6	0.1	0.9	0.825	0.2210
40	3	0	1	0	1	0.825	0.2210

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA UNI Y BILATERAL ESTADIO IIc							
Mes Fracaso	No.Pacientes	Def	Pérdidas	Pb.Recaída	Pb.Sobrevivida	Sobrevivida acumulada	SE* 1.96
0	21	1	1	0.0476	0.9523	0.9523	0.0910
15	19	1	1	0.0526	0.9473	0.9022	0.1283
18	17	1	12	0.0598	0.9411	0.8491	0.1577
40	4	0	1	0	1	0.8491	0.1577
60	3	0	0	0	1	0.8491	0.1577

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA UNILATERAL ESTADIO IIc							
Mes Fracaso	No.Pacientes	Def	Pérdidas	Pb.Recaída	Pb.Sobrevivida	Sobrevivida acumulada	SE* 1.96
0	25	1	1	0.04	0.96	0.96	0.0768
18	23	1	8	0.0434	0.9565	0.9182	0.1082
40	14	0	0	0	1	0.9182	0.1086

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA BILATERAL ESTADIO IIc							
Mes Fracaso	No.Pacientes	Def	Pérdidas	Pb.Recaída	Pb.Sobrevivida	Sobrevivida acumulada	SE*1.96
0	9	1	0	0.1111	0.8888	0.8888	0.2053
15	6	0	1	0	1	0.8888	0.2053
18	7	0	2	0	1	0.8888	0.2053

RECAIDA EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA UNI Y BILATERAL IIC							
Mes Fracaso	No. Pacientes	Def	Pérdidas	Pb.Recaída	Pb.Sobrevivida	Sobrevivida acumulada	SE*1.96
0	37	1	0	0.0270	0.9729	0.9729	0.0522
2	36	1	1	0.0277	0.9722	0.9459	0.0728
4	34	1	1	0.0294	0.9705	0.9181	0.0558
12	32	1	1	0.0312	0.9687	0.8894	0.1023
14	30	1	1	0.0333	0.9666	0.8597	0.1142
15	28	1	1	0.0357	0.9642	0.8290	0.1249
16	26	1	1	0.0364	0.9615	0.7971	0.1349
18	24	1	1	0.0416	0.9583	0.7639	0.1441
40	22	1	1	0.0454	0.9545	0.7292	0.1528
60	20	1	1	0.05	0.95	0.6927	0.1610

RECAIDA EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA UNILATERAL IIC							
Mes Fracaso	No. Pacientes	Def	Pérdidas	Pb.Recaída	Pb.Sobrevivida	Sobrevivida acumulada	SE*1.96
0	26	1	0	0.04	0.96	0.96	0.0768
2	24	1	0	0.0416	0.9583	0.92	0.1063
4	23	2	4	0.0589	0.9410	0.84	0.1437
12	17	1	0	0.0588	0.9411	0.7905	0.1646
14	16	1	0	0.0625	0.9375	0.7411	0.1806
18	15	0	0	0	1	0.7411	0.1806

RECAIDA EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA BILATERAL IIC							
Mes Fracaso	No. Pacientes	Def	Pérdidas	Pb.Recaída	Pb.Sobrevivida	Sobrevivida acumulada	SE*1.96
0	12	1	1	0.0833	0.9166	0.9166	0.1563
15	10	1	0	0.1	0.9	0.825	0.2210
16	9	1	5	0.1111	0.8888	0.7333	0.2594
30	3	0	0	0	1	0.7333	0.2594

## BIBLIOGRAFIA

1. Donaldson S, Egbert PR. Retinoblastoma . En Pizzo PA, Poplack D, editores. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: JB Lippincott 1989; 555 - 67 .
2. Bravo J, Mendoza H, Fajardo A. Algunas características epidemiológicas del retinoblastoma en niños residentes del Distrito Federal. Bol Med Hosp Infant Mex 1996, 53: 234 - 39 .
3. Fajardo A, Mejía M, Gómez A, Mendoza H, Garduño J, Martínez M. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). Bol Med Hosp Infant Mex 1995, 52 : 507 - 16 .
4. De Jesus M, López E. Tesis: Sobrevida Actual del paciente con cáncer en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y revisión de la literatura. 1996.
5. Tracey A, Campbell A, Dayton S, Peterson R. Oncogenic point mutations in the human retinoblastoma gene: their application to genetic counseling . New England 1989, 321: 1689 - 95 .
6. Cavee W, Murphree L, Schull M, Benedict W. Prediction of familial predisposition to retinoblastoma . New Eng Med 1986, 314:1203-7 .
7. Salazar M, Ambrosius K. Retinoblastoma . Estudio anatómico de 406 casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1986. 106-12.
8. Abramson D. Retinoblastoma . Optom Clin 1993, 3: 49-61.
9. Karr D, Kalina R. Computerized Tomography fails to show calcification in diffuse retinoblastoma . J Pediatr Ophthalmol & strabismus 1991, 28: 14 - 6 .
10. Camargo E. Características radiográficas y de ultrasonido en niños con retinoblastoma . Acta Pediatr Mex . 1988, 9: 154-62.
11. Palazzi M, Abramson D, Ellsworth R. Endophytic vs exophytic unilateral retinoblastoma: Is there any difference? J Pediatr Ophthalmol & strabismus 1990, 27: 255 - 8
12. Magrann I, Abramson D, Ellsworth R. Optic involvement in retinoblastoma . Ophthalmology 1989, 96: 217 - 22.
13. Zelter M, Damei A, González G, Schwartz L. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients . Cancer 1991, 68: 1685 - 90.

14. Howarth C, Meyer D, Hustu O, Johnson W, Pratt C . Stage related combined modality treatment of retinoblastoma . Results of prospective study. *Cancer* 1980, 45: 851 - 8.
15. Shields C, Shields J, Boez K, Cater J. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol* 1993, 77: 544 - 48.
16. Olver J, McCarthey A, Kinston J, Hungerford J. Histological indicators of the prognosis for survival following enucleations for retinoblastoma. *Tumors of the eye* New York 1991: 341 - 77.
17. Redler L, Ellsworth R. Prognostic importance of choroidal invasion in retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1973, 90: 294 - 6 .
18. Messner E, Heinrich T, Hopping W, Sutter E. Risk factors for metastasis in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991, 98: 36 - 41.
19. Kopelman J, McLean Y, Rosenberg S. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology*: 1987, 94: 371 - 7.
20. Sery T, Lee E, Bookstein R, Wong V. Characteristics of two new retinoblastoma cell lines : WERI -RB24 and WERI-Rb27. *J Pediatr Ophthalmol & Strabismus* 1990, 27: 213 - 6 .
21. Abramson D, Gerald C, Ellsworth R. Radiation regression patterns in treated retinoblastoma: 7 - 21 years later 1991, 28: 108 - 12 .
22. Amendola B, Lanm F, Markos A, Karlsson M. Radiotherapy of retinoblastoma . *Cancer* 1990, 66: 21 - 26 .
23. Winther J, Olsen J, Brown N. Risk of ocular cancer among retinoblastoma patients and their parents. *Cancer* 1988, 62: 1458 - 62 .
24. Helton K, Fletcher B, Kun L, Jenkins J, Pratt C. Bone tumors other retinoblastoma. *Cancer* 1993, 71: 2487 - 93 .
25. Shields C, Shields J, De Potter P, Hernandez C. Plaque radiotherapy for residual of recurrent retinoblastoma in 91 cases. *J Pediatr Ophthalmol & Strabismus* 1994, 31: 242 - 5.
26. Shields C, Shields J, Minelli S, De Potter P. Regression of retinoblastoma after plaque radiotherapy . *Am Ophthalmol* 1993, 115: 181 - 7 .
27. Doz F, Mosseri V, Validere P. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma . *Cancer* 1994, 74: 722 - 32 .

28. Zelter M, Gonzalez G, Schwartz L, Gallo G. Treatment of retinoblastoma . Cancer 1988, 61: 153 - 60 .
29. Abramson D, Ellsworth R, Grumbach N, Kitchin D. Retinoblastoma: Survival age at detection and comparison 1914 - 1958, 1958 - 1983. J Pediatr Ophthalmol & Strabismus 1985, 22: 246 - 50
30. Kopelman J, McLean I, Roseberg S. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. Ophthalmology 1987, 94: 371 - 7 .
31. Abramson D, Ganell L, Ellsworth R. Unilateral retinoblastoma new intraocular tumors after treatment . Br J Ophthalmol 1994, 73: 698 - 701 .
32. Abramson D, Greenfield D, Ellsworth R. Bilateral retinoblastoma . Correlation between age and diagnosis and time course for new intraocular tumors. Ophthalmic Paediatr Genet 1992, 13: 1 - 7 .
33. Abramson D, Ellsworth R, Grumbach N. Retinoblastoma : Correlation between age and diagnosis and survival . J Pediatr Ophthalmol & Strabismus 1986, 23: 174 - 7 .
34. Shield J, Parson H , Shields C. Lesions simulating retinoblastoma . J Pediatr Ophthalmol & Strabismus 1991, 28: 338 - 40.
35. Shields J, Shields C, Suvamamani C, Schroeder R. Retinoblastoma manifesting as orbital cellulitis. Am J Ophthalmol 1991, 112: 442 - 9 .
36. Khelifaoui F, Validere P, Auperin A, Quintana E, et al. Histopatologic Risk Factors in Retinoblastoma. Cancer 1996, 77: 1206 - 1213.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**