



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

11237



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

81

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**RETINOBLASTOMA. 20 AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA (1979-
1999)**

Tesis

Que presenta para obtener
el Diploma en la especialidad
de Pediatría.

288223

Dra. OBDILIA GUTIERREZ GUZMAN

Hermosillo, Sonora. Noviembre 2000.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación

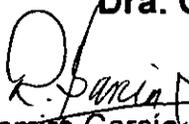
Hospital Infantil del Estado de Sonora

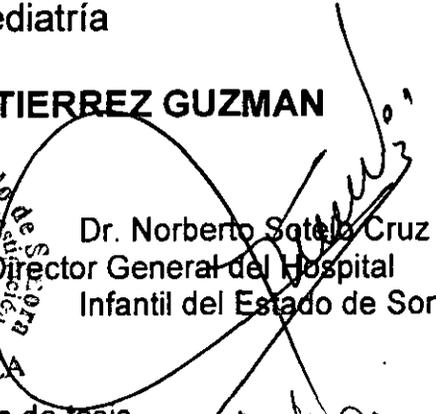
**RETINOBLASTOMA. 20 AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA (1979-
1999)**

Tesis

Que presenta para obtener
el Diploma en la especialidad
de Pediatría

Dra. OBDILIA GUTIERREZ GUZMAN


Dr. Ramiro García Álvarez
Director de enseñanza e
Investigación y Profesor
Titular del Curso


Dr. Norberto Sotelo Cruz
Director General del Hospital
Infantil del Estado de Sonora


ENSEÑANZA
Asesores de tesis


Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza
Jefe del Servicio de Oncología, HIES


Dr. Guillermo López Cervantes
Jefe del Servicio de Patología,
HIES.

Hermosillo, Sonora. Noviembre 2000.

AGRADECIMIENTOS

A Dios;

*que ilumina mi camino en cada paso
y me dá la oportunidad de llegar a
este momento de mi vida.*

A mi madre;

*por darme la vida,
por su apoyo y amor que han sido
motivo para superarme.*

A mis hermanos;

por su cariño y confianza en cada momento.

Con admiración a los niños;

*por lo que son y con respeto por lo que pueden
llegar a ser especialmente a los oncológicos.*

*A todos los que de alguna manera u otra me
ayudaron durante los tres años.*

Al Dr. Gilberto Covarrubias;

*con admiración y respeto. Como
persona y como Profesional.*

INDICE

	No. pag
Resumen	
INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	17
RESULTADOS	20
DISCUSION	37
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFIA	46

Resumen

Objetivos.- conocer la incidencia, cuadro clínico, sitio de localización, histopatológico. Conocer los exámenes de mayor certeza en el diagnóstico y resultados de tratamiento.

Material y métodos.- Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal en período de 1979-1999 de todos los pacientes con diagnóstico retinoblastoma que ingresaron al servicio.

Se encontraron 22 pacientes de una edad media. Se excluyeron cuatro pacientes: tres abandonaron el tratamiento y el cuarto paciente había sido tratado en otra institución.

Resultados.- El sexo que predominó fue el femenino 1.7/1, el motivo de consulta fue la leucocoria 18 (81%), disminución de la agudeza visual 7 (31%), estrabismo 4 (18%) pacientes, presentando seis paciente el tumor bilateral y 15 era unilateral.

A todas se les realizó fundoscopia, observando masa blanquecina en retina posterior y la biometría hemática, sólo seis pacientes se reportaron con anemia 9.4 – 10.2 gr/dl.

El ultrasonido se realizó únicamente a 10 pacientes y se confirmó la masa tumoral; la tomografía se le hizo a ocho pacientes y reportaron calcificación intratumoral por medio de la fundoscopia. Se clasificaron a dos pacientes en estadio I y se les dio tratamiento con quimioterapia calcificando la masa tumoral y se conserva la visión; a los 16 pacientes se les hizo enucleación y el reporte histopatológico los encasilló por estadio.

Cinco pacientes en estadio I; cinco pacientes en estadio II; dos pacientes en estadio III y seis pacientes en estadio IV.

El crecimiento que presentaron fue endofítico, cinco exofítico y tres indiferenciado.

Se dio tratamiento con quimioterapia, radioterapia y enucleación; de los 18 pacientes, 15 presentaron remisión completa y de ellos, tres pacientes recayeron a los 10 meses y 14 años. Dos pacientes continuaron con actividad tumoral, ya que a su ingreso se encontraban con metástasis a SNC y médula ósea, al igual que las que recayeron. Sólo uno desarrolló un tumor secundario a los 14 años después: adenocarcinoma. Fallecieron un total de cinco pacientes, actualmente viven 13 pacientes y la vida media global es de 80.3 meses.

Conclusión.- Los resultados no fueron similares a otras instituciones en cuando a la edad, sexo y tiempo de evolución, pero si en cuadro clínico, tipo de crecimiento y tratamiento, sobrevida. Frecuentemente se diagnostica en etapas avanzadas y la región cuenta con los medios para hacer el diagnóstico.

INTRODUCCION

El *retinoblastoma* es un tumor raro en la infancia, pero que pone en peligro la vida; las 2/3 partes de los casos aparece antes del tercer año de vida.

Se ha notificado en forma ocasional a cualquier edad; cerca del 30% de los pacientes el tumor es bilateral (1).

Antes se pensaba que el tumor era resultado de mutación de un gen autosómico dominante, pero ahora se cree que es un alelo único dentro de la banda 13-14 que controlan las formas hereditarias y no hereditarias.

Casi el 94% de los *retinoblastomas*, se originan por mutaciones esporádicas nuevas y tan sólo el 6% son forma familiar (2, 13).

Cuando la herencia es familiar a la mutación afecta al tejido germinal; los sobrevivientes tienen alrededor del 50% de producir un hijo afectado (1).

Generalmente, el *retinoblastoma* se origina en la retina posterior el crecimiento; tiende a ser nodular con siembras que ocasionan tumores secundarios y llegan al ojo y se extienden a través del nervio óptico al cerebro y por los vasos sanguíneos al tejido orbitario.

El *retinoblastoma* es una neoplasia maligna, es el tumor ocular más frecuente en la infancia; se origina a partir de una célula neuroepitelial de la retina, pudiendo mostrar signos de diferenciación fotorreceptora (4).

Hay tres tipos de crecimientos: **Configuración endofítica:** crece hacia la cavidad vitrea. **Configuración exofítica:** crece hacia el exterior, infiltrado; **Difuso:** a través de la retina que interrumpe el vitreo y cavidad intraocular y estructuras adyacentes, dando lugar a un glaucoma secundario (1).

Es de transmisión hereditaria con carácter dominante; afecta a pacientes que tienen predisposición a padecer otros tumores. (11)

Este tumor aparece uno de cada 16,000-20,000 nacidos vivos en EE.UU. con incidencia similar en niños negros y blancos, no muestra variación entre raza, país o nivel de industrialización; tampoco en el sexo (2).

Sin embargo se ha reportado que ocurre con más alta incidencia en el Sur de Africa y en ciertas tribus de Sudan y Uganda (2).

La incidencia del *retinoblastoma* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, es de aproximadamente un paciente de primer ingreso cada año, es decir una por cada 2600 egresos hospitalarios (5) y ocupa el 5º. lugar de frecuencia, dentro de los problemas oncológicos vistos en el servicio (5).

El *retinoblastoma* ocupa 1-3% de los tumores sólidos de la infancia, el 63-66% es unilateral y del 24-30% es bilateral y este es más frecuente en hombres y se diagnostica en los niños de menos de 12 meses (1, 10); y, el unilateral, se diagnostica antes de los 21 meses de edad.

Es una lesión típica en el primer año de vida y rara en adultos, la edad media de diagnóstico es a los dos años de vida en la forma unilateral. El 80% del diagnóstico de *retinoblastoma*, se diagnostica antes de los cuatro años de edad (1, 2). El 30% del *retinoblastoma* bilateral, tiene una predisposición de herencia dominante a padecer procesos malignos y los unilaterales tienen un 20% de predisposición genética (8).

El gen de *retinoblastoma* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13, y comparte un aumento de riesgo con otros tumores, como es el osteosarcoma; el 1% los desarrolla a los 10 años, y el 30% de los individuos que curaron y tenían un retinoblastoma de forma hereditaria, pueden tener un tumor maligno a los 30 años siguientes; por lo que se considera un tumor de gran interés desde el punto de vista genético, pues se ha demostrado su transmisión hereditaria con carácter dominante, pero en la mayoría de los casos aparece en forma esporádica (8, 1).

Se asocia con Labio leporino, Malformaciones cardiovasculares, Síndrome de Blonch-Sulzberger, Dentinogenesis imperfecta, Catarata familiar congénita, Incontinencia pigmenti (1, 2).

GENÉTICA.- El *retinoblastoma*, es un tumor maligno de los fotorreceptores de la retina, que se observan en la infancia; la mayor parte de los casos es esporádico. Sin transmisión a las generaciones subsiguientes, pero una proporción son familiares. La hipótesis de la oncogénesis de éste y otros tumores hereditarios proponen que el desarrollo del tumor es de carácter recesivo a nivel celular y que son necesarias dos mutaciones separadas para producir el estado homocigoto requerido (8).

En este tumor la mutación relevante es la supresión en el locus del cromosoma 13 y 14. En los casos esporádicos, ambas mutaciones se presentan en las células somáticas de la retina y por ese motivo la enfermedad no se transmite en forma genética. En casos familiares, la primera mutación se presenta en las células de la retina.

La predisposición al desarrollo tumoral se hereda con carácter autosómico, dominante y está presente en el 50% de los hijos de pacientes con retinoblastoma.

Nueve de 10 personas que heredan la mutación de las células germinales desarrollaron el tumor.

Los casos familiares tienden a ser bilaterales y multifocales e iniciar a una edad más temprana (8, 2).

En tanto que los esporádicos son unilaterales unifocales y aparecen más tarde, también se sabe que las personas que heredan la mutación de la célula germinal tienen mucho mayor riesgo de desarrollar más adelante en su vida otros tumores primarios independientes, en especial osteosarcoma. Se debe realizar fundoscopia bajo anestesia general a todos los hermanos e hijos de los pacientes con *retinoblastoma* para detectar el desarrollo de la enfermedad.

En todos los casos bilaterales y en los que tienen antecedentes familiares se pueden suponer que son hereditarios.

Ahora se están haciendo posible el proceso necesario para la detección de genes mediante estudios de la relación del genes empleando proteínas D. esterasa, que tienen un locus genético cercano del gen retinoblastoma y mediante exploración con DNA para los genes del D esterasa y *retinoblastoma*. Esta técnica también se aplica al diagnóstico prenatal usando muestra de vellosidades coriónicas, por consiguiente es posible identificar en forma exacta los casos de *retinoblastoma* que son familiares y determinan, incluso, antes del nacimiento, cuáles hermanos o hijos también poseen la mutación de la célula germinal, permitiendo la interrupción de embarazo.

HISTOPATOLÓGICAMENTE.- Es un tumor neuroectodérmico primitivo que se origina a partir de células nucleados de la retina y muestran signos de diferenciación neural o fotorreceptora y glial. Está formada de células redondas

o poligonales pequeñas, muy juntas con núcleo grande y escaso citoplasma, con áreas de necrosis y calcificaciones dispersas; en ocasiones forman rosetas de Horner Wright similares a las del méduloblastoma que indican diferenciación de los fotorreceptores o rosetas de flexner wintersteiner (7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.- Varían dependiendo de la fase en la que se detecta el tumor y los datos son generalmente referidos por los padres. La mayoría se detecta con el signo inicial en un gran número de casos: es la leucocoria (Signo de ojo de gato), que es un reflejo blanquecino pupilar, debido a la reflexión de la luz sobre el tumor. El segundo signo en orden decreciente es el estrabismo, (que si se presenta, lleva a un diagnóstico mas temprano); otros signos que se presentan con menos frecuencia, son el pseudohipopion, debido a la siembra del tumor en la cámara anterior, el hipema secundario a neovascularizaciones iridianas, la hemorragia vitrea, la celulitis orbitaria, pérdida o disminución de la visión o dolor, afección del estado general, proptosis y signos de hipertensión intracraneal, solo se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad (3, 5).

Se debe examinar a los niños y lactantes con exotropia para descartar *retinoblastoma*, ya que con frecuencia los ojos ciegos se desvían hacia adentro.

La fibroplasia retrolentaria, presencia de vitreo primario, la displasia retiniana, la enfermedad de coats y la endoftalmitis por nemátodos puede simular *retinoblastoma* (21). Se detecta el tumor en las etapas tempranas, solo cuando se busca cuando el niño tiene antecedentes familiares o cuando esta a afectado el otro ojo. En general, entre más temprano se le detecte, son mayores las probabilidades de evitar la diseminación (3).

La diseminación es a través del nervio óptico hacia el sistema nervioso central, vía hematógena hacia huesos, riñón, hígado, glándulas adrenales, ganglios y las metástasis en pulmón es poco frecuente (10).

DIAGNÓSTICO.- Debe comenzar con una historia clínica cuidadosa y una exploración física de órbita, cabeza y cuello (1, 2, 3).

Si se encuentra ante un paciente con leucocoria se debe interrogar sobre altas concentraciones de oxígeno en período perinatal, contacto con animales transmisores de toxocara canis, tumores óseos y oculares en la historia familiar, y por supuesto, un exámen de fondo de ojo cuidadoso.

Fondoscopia directa.- Bajo anestesia general, para el estadiaje y tratamiento que se dará, dónde se debe visualizar completamente la retina hasta la ora serrata, observándose tumoración que protruye el vitreo color rosáceo neovascularizada, a veces con hemorragia y microaneurismas; en ocasiones el tumor es avascular y el 70-100% presenta calcificaciones intratumorales.

También se debe hacer **biometría hemática**, pruebas de funcionamiento hepático y renal y Deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y antígeno carcinoembrionario.

Exámen de LCR y médula ósea.- En busca de células malignas.

Tomografía axial computalizada de órbita y de cráneo.- Es muy útil para evaluar la extensión del tumor, y si está afectado nervio óptico o estructuras óseas y visualizar calcificaciones.

Resonancia magnética.- Es la más adecuada para ver la invasión del nervio óptico y extensión del tumor a la base del cráneo y el espacio subaracnoideo.

Ultrasonografía.- Util para masas intraoculares y evaluación del tratamiento con quimioterapia.

REPORTE HISTOPATOLÓGICO.- Es el que nos dá el diagnóstico definitivo, el cual nos sirve para estadificarlo y continuar con el tratamiento y se utiliza la clasificación De Reese Ellsworth (5, 6, 7)

1.- Tumor limitado a la retina:

- a) Ocupando 1 cuadrante ó menos
- b) Ocupando 2 cuadrantes ó menos
- c) Ocupando más del 50% de la retina.

2.- Tumor limitado al globo ocular:

- a) Con siembra tumoral vítrea.

- b) Extensión a la cabeza del nervio óptico.
- c) Extensión a la coroides.
- d) Extensión a la coroides y cabeza del nervio óptico.
- e) Extensión a los vasos emisores.

3.- Extensión tumoral extraocular (regional):

- a) Extensión más allá del corte del nervio óptico.
- b) Extensión a través de la esclerótica, o los tejidos periorbitarios
- c) Extensión a la coroides y más allá del cabo cortado del nervio óptico.
- d) Extensión a través de la esclerótica hacia el contenido orbitario y más allá del cabo cortado del nervio óptico (incluye extensión subaracnoidea)

4.- Metastasis a distancia:

- a) Extensión por el nervio óptico al cerebro.
- b) Metastasis hematogena a los tejidos blandos, huesos, y visceras.
- c) Metastasis a médula ósea.

También nos informó sobre el tipo de crecimiento que generalmente crece hacia cavidad vítrea, dando una configuración endofítica; en ocasiones crece al exterior dando lugar a una masa vítrea, visible con patrón exofítico; un tercer tipo de crecimiento infiltrado difuso a través de la retina, interrumpe vítreo y cavidades intraoculares y estructuras adyacentes.

CLASIFICACION DE RESSE ELLSWORTH

Grupo I: muy favorable.

- a) Tumor solitario menor de 4 diámetros discales en el ecuador o detrás.
- b) Múltiples tumores, ninguno de ellos de 4 diámetros discales en el ecuador o por detrás de éste.

Grupo II: favorables.

- a) Tumor único que oscila entre 4 y 10 diámetros discales en el ecuador o por detrás de éste.
- b) Múltiples tumores que oscilan entre 4 y 10 diámetros discales por detrás del ecuador.

Grupo III: dudoso.

- a) Cualquier lesión anterior al ecuador.
- b) Tumor único mayor de 10 diámetros discales detrás del ecuador.

Grupo IV: desfavorable.

- a) Múltiples tumores, alguno mayor de 10 diámetros discales.
- b) Cualquier lesión anterior a la Ora Serrata.

Grupo V: muy desfavorables.

- a) Tumores masivos que afectan a la mitad de la retina o más.
- b) Siembra celular en el vítreo.

TRATAMIENTO.- El objetivo es conservar la visión sin comprometer la tasa de curación, esta debe individualizarse de acuerdo a la extensión de la tumoración. El tratamiento de la enfermedad unilateral que ocupa todo el globo ocular y hay daño irreversible de la retina se debe hacer enucleación, pero lesiones pequeñas únicas y múltiples es más de acuerdo la crioterapia o la irradiación externa (1, 2, 4).

En la enfermedad bilateral se debe tratar de preservar la visión por lo menos en un ojo utilizando radioterapia o crioterapia en ambos ojos, porque en

ocasiones el que mejor responde es el más afectado. Se utiliza en todos los estadios como tratamiento también se utiliza si un ojo esta ciego o escaso de visión, doloroso por desarrollar un glaucoma que esta indicado la enucleación y al realizarla se debe reseca la mayor cantidad de nervio óptico, y se hay extensión extra ocular se debe dar además radioterapia. Una vez que se utiliza la radioterapia los pacientes del Estadío I, la masa tumor, muestra un aspecto de “requesón”, observando reducción del tamaño y depósito de calcio flotantes; en el Estadío II el tumor se reduce a un tercio del volúmen original; en el Estadío III se observa un líquido blanquecino con depósito de calcio y es posible identificar los márgenes de la coroides a través de la zona traslúcida de la tumoración.

La dosis y la técnica de la dirección del haz de irradiación depende del estado clínico pero la mayoría de los actores acepten que el volumen debe incluir la totalidad de la retina se emplean campos laterales y anteriores procurando que el lateral no afecte al cristalino homolateral; la dosis que se utiliza es desde 3,000 a 5,000 cGy por cuatro a seis semanas (12, 15).

La irradiación con campo anterior complementaria se utiliza en todos los pacientes. También se utiliza posterior a la enucleación cuando la extensión de la enfermedad abarca la órbita, en los pacientes con masa en los párpados e histológicamente se reporta en el bordo de la resección del borde óptico

afectado, estos deben de recibir 5,000 cGy y en los pacientes con líquido cefalorraquídeo o con metástasis intracraneal deben recibir irradiación en todo el eje cráneo espinal.

Fotocoagulación y crioterapia.- Se utiliza para todos los tumores pequeños una vez que se ha aplicado radioterapia y que tengan un tamaño de menos de 4 diámetros discales únicos o múltiples de localización posterior al ecuador, no se debe utilizar fotocoagulación si el tumor se encuentra cercano a la mácula o en el área papilar. La crioterapia se utiliza en pacientes no tratados con radioterapia presentando un 80% de éxito o aunado a la radioterapia (14, 18).

Quimioterapia.- Se utiliza ciclofosfamida y la adriamicina en el 52% y la vincristina en un 33%, en los casos de enfermedades extraoculares con metástasis a distancia, su eficacia es controversial ya que se obtiene remisión parcial o completa de corta duración (11, 15, 17).

Actualmente, se ha usado ciclofosfamida, carboplatino, tenoposido en Estadío III y IV con alentadores resultados.

PRONÓSTICO.- El pronóstico del retinoblastoma generalmente guarda relación directa con el tamaño y la extensión de la tumoración. La mayoría de las tumoraciones que están limitadas a ojo pueden curarse en un 100% y el pronóstico disminuye cuando hay propagación a la órbita o al nervio óptico. La supervivencia global es superior al 90%. Prácticamente todos los del grupo

I y II de la clasificación de Ellsworth se cura con los medios terapéuticos actuales en un 100%. En los pacientes con enfermedad avanzada, sólo el 30% se cura y cuando hay metástasis, en el momento del diagnóstico tienen un pronóstico fatal (1).

OBJETIVOS

- Conocer la incidencia, cuadro clínico, sitio de localización, tipo histológico, conocer los exámenes de mayor certeza en el diagnóstico en todos los casos encontrados y resultados de tratamiento.

Objetivos particulares.-

- 1.- Revisar los casos de *retinoblastoma* en el Servicio de Oncología del HIES, en un período comprendido de 1979-1999.
- 2.- Sitio de localización primaria en el momento de diagnóstico.
- 3.- Antecedentes en la familia de neoplasias.
- 4.- Edad del padre al momento de la procreación.
- 5.- Conocer el grupo de edad y sexo mayormente afectado.
- 6.- Conocer la morbi y mortalidad.
- 7.- Conocer el tipo histológico de *retinoblastoma*.
- 8.- Factores pronósticos.
- 9.- Conocer los exámenes de gabinete de mayor certeza en el diagnóstico que cuenta nuestro medio.
- 10.- Conocer los resultados de tratamiento.
- 11.- Conocer evolución laboratorial durante el seguimiento del tratamiento.
- 12.- Despertar el interés para una exploración más cuidadosa que permita un diagnóstico y tratamiento más temprano, para una mejor calidad de vida.

13.- Cual fue el tumor que secundariamente desarrollaron y a los cuántos años lo desarrollaron.

14.- Principales complicaciones que desarrollaron.

15.- Comparar los casos presentes en el HIES con los descritos en la literatura.

Criterios de inclusión.-

Todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Oncología con diagnóstico de *Retinoblastoma* en el período comprendido de 1979 a 1999 y menores de 18 años.

Criterios de exclusión.-

Pacientes mayores de 18 años y aquéllos cuyo diagnóstico e inicio de tratamiento médico fué dado en otra Institución o que abandonaron el tratamiento en las primeras semanas del diagnóstico,

MATERIAL Y METODOS

- 1.- Se realiza un estudio retrospectivo, comparativo, transversal, descriptivo, en niños con *Retinoblastoma* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- 2.- Se revisará la bitácora del Servicio de Oncología y se encuentran los casos de *retinoblastoma* durante 1979-1999, se revisan los expedientes y se obtiene las siguientes variables, como antecedentes heredofamiliares, clínica, método diagnóstico y tratamiento (ver anexo).
- 3.- Se revisarán todas las laminillas de las biopsias, dónde se hizo el diagnóstico.

Anexo

PARÁMETROS A VALORAR EN LOS PACIENTES CON RETINOBLATOMA

REGISTRO DE DATOS

Número de expediente _____

1.- Fecha de ingreso:

día _____ Mes _____ Año _____ Sexo _____ Edad _____ Procedencia _____

2.- Edad del padre en el momento de la concepción _____

3.- Antecedentes familiares de neoplasias en la familia _____

4.- Motivo de consulta _____

5.- Tiempo de evolución _____

6.- Exploracion física _____

Adenopatías a su ingreso y localización: _____

7.- Fondoscopia: Confinada al globo ocular _____ tumor periorbitario _____
bilateral _____ unilateral _____

8.- Exámenes de laboratorio: BHC: Hb _____ Htc _____ leucocitos _____ linfos
_____ neutrófilos _____ m _____ e _____ plaq. _____

EGO _____ Proteínas totales _____ albúmina _____ globulina _____

ES: Na _____ K _____ Mg _____ Ca _____ P _____

PFR: Urea _____ creatinina _____ PFH: Bt _____ Bi _____ Bd _____

TGO _____ TGP _____ FA _____ fosfatasa ácida _____ DHL _____

9.- Rx. de cráneo: _____

10.- Ultrasonido ocular: _____

11.- TAC de órbita y de cráneo: _____

12.- Punción lumbar: _____

13.- Reporte de médula ósea: _____

• Estadío clínico al ingreso: _____

14.- Recibió quimioterapia preoperatoria _____ Tipo de droga que utilizó _____

Tiempo de utilización _____

15.- Radioterapia. Tiempo de utilización _____ Dosis _____ Sitio de utilización _____

16.- Tipo de cirugía _____

17.- Cuántos tuvieron remisión completa _____

18.- Tiempo de sobrevida después del diagnóstico: _____

19.- Desarrolló alguna otra tumoración: _____ ¿Cuál? _____

20.- Sitio de metástasis _____

21.- Reporte de estudio histopatológico: _____

22.- Estadío clínico: **I** **II** **III** **IV**

23.- Falleció _____ Causa: _____

24.- Estado actual: _____

25.- Tiempo libre de enfermedad: _____

26.- Actividad tumoral: _____

RESULTADOS

Durante el período de tiempo se diagnosticaron 495 de cáncer; de los cuales 22 (4.4%) tenían retinoblastoma. Para fines de resultado de tratamiento se excluyeron cuatro por abandonar el tratamiento ofrecido.

El sexo que predominó fue el femenino con 14 (63.6%) y ocho masculinos (36.3%), siendo la relación hombre mujer 1:1.7.

La edad de presentación fue: 20 (90.9%) eran menores de cuatro años y dos (9.1%) de mayor edad presentando el pico máximo entre los dos y tres años con un total de ocho (36.3%); el promedio de edad fue de cuatro años, siendo el rango de presentación de 21 días a ocho años. De los 22 pacientes estudiados, 19 provenían del Estado de Sonora y de ellos el lugar más frecuente fue Hermosillo con (27.3%) seis pacientes; dos pacientes de Baja California Sur y uno de Ciudad Juárez Chihuahua.

Dentro de los antecedentes heredo-familiares de neoplasias, sólo (18.1%), cuatro pacientes lo presentaban: dos pacientes (abuela materna) con CaCu y un paciente con (abuelo materno) con cáncer de colon; el último con dos hermanos y un tío paterno con retinoblastoma. El resto de los pacientes que correspondían a 18 (81.8%) casos no presentaban antecedentes de importancia.

En cuanto a la edad de los padres en el momento de la concepción sólo en 15 de ellos se reportaba la edad, encontrándose que ocho padres tenían una edad promedio entre 25-35 años (53%); y el resto que corresponde a siete (46.6%) pacientes correspondían a otras edades. En siete casos no se reportó la edad en el expediente clínico.

El tiempo de evolución de los pacientes al acudir a su primera consulta varía desde nueve días hasta dos años seis meses; acudiendo 15 pacientes antes de los seis meses de evolución (68.1%); y de éstos el pico máximo fué entre los tres y cuatro meses en un 22.7% (cinco pacientes).

El motivo de consulta fué la leucocoria en 18 (81.8%), disminución de la agudeza visual en siete (31%), estrabismo: cuatro (18%), proptosis en dos (9%) y midriasis: dos (9%). A la exploración física se encontraron sólo cuatro (18%) pacientes con adenopatías: uno con adenopatías cervicales, dos con adenopatías preauriculares y otro con adenopatía axilar.

Sólo un paciente presentó deformación de cara debido a una gran tumoración que abarcaba cara y cuello, predominando lado derecho, con red venosa colateral y proptosis derecha; otro presentó masa tumoral corneal ulcerada drenando material serohemático con proptosis y midriasis. Sólo presentaban palidez generalizada seis pacientes. El resto de exploración fué normal. La fundoscopia se realizó a todos los que presentaban una masa blanquecina

vascularizada que ocupaba la cara posterior del iris, de los cuales siete (31.8%) eran bilaterales (tres masculinos y cuatro femeninos), 15 (68.1%) eran unilaterales (10 femeninos y cinco masculinos).

Los estudios de laboratorio a su ingreso fueron: biometría hemática, pruebas de función hepática, función renal, electrolitos séricos, proteínas y exámen general de orina; encontrándose anemia en seis pacientes con una hemoglobina entre 9.4 a 10.2gr/dl. El resto de los pacientes presentó hemoglobina mayor entre 12 y 14 gr/dl. Leucocitosis en tres pacientes; se encontraban dos en un rango de 15000 a 18000, pero estos pacientes presentaban un proceso infeccioso agregado (bronquiolitis, gastroenteritis e infección de vías urinarias). Y, en los 19 pacientes restantes, los leucocitos en cifras normales. El diferencial mostró predominio de segmentados en 21 pacientes y sólo uno de predominio linfocitario. Ninguno presentó trombocitopenia. El grupo sanguíneo que predominó fué el O(+) en 17 pacientes; tres eran A(+) y dos eran B(+); el exámen general de orina fué alterado sólo en un paciente, reportándose eritrocito +++ y 25 leucocitos por campo; la deshidrogenasa láctica (DHL) se encontró elevada sólo en un paciente: 505 U/dl. El resto de los estudios de laboratorio estaban en parámetros normales. Se realizó radiografía de cráneo y huesos largos a todos los pacientes; 20 pacientes (91%) se reportaron como normales y sólo dos

pacientes (9%) presentaron en la radiografía de cráneo separación de las suturas y ensanchamiento de la silla turca y en los huesos largos se observó en fémur y tibia a nivel de la metafisis bandas radiotransparentes. El líquido cefalorraquídeo y la médula ósea se realizó a todos los pacientes y en sólo dos (9%) pacientes reportaron células malignas en líquido cefalorraquídeo y en la médula ósea sólo un paciente (4.5%) presentó grumos de células tumorales.

El ultrasonido sólo se realizó a 10 pacientes; de los cuales en cuatro se observó masa tumoral en retina, engrosamiento del resto de las estructuras intracelulares; tres pacientes presentaban masa tumoral intraocular que ocupaba todo el vítreo sin extensión. Tres pacientes una masa prepapilar que llega al vítreo. A sólo ocho pacientes se le realizó tomografía axial computarizada para ver extensión del tumor y visualizar calcificaciones, observándose en cada uno de ellos calcificaciones intratumorales.

De los 22 pacientes que ingresaron al estudio, tres abandonaron el tratamiento y el cuarto paciente había sido enucleado, radiado en otra institución, por lo cual se excluyen, quedando sólo 18 pacientes. Encontrando a cinco (27.7%) pacientes cursaban con Estadío I; cinco (27.7%) en Estadío II; Estadío III sólo dos (16.6%) pacientes y en Estadío IV, seis (33.3%) pacientes.

En dos pacientes que se preservó el globo ocular afectado, el diagnóstico se basó en los hallazgos oftalmológicos; se utilizó la clasificación

clinicopatológica de Howarth Pratt y en los pacientes con Estadio I la clasificación de Reese Ellsworth.

En reporte de patología nos dio información sobre la invasión del tumor y en base a ello los clasificamos por estadios y crecimiento que presentaban.

Crecimiento endofítico (crecimiento hacia el interior de la cavidad vítrea), fueron ocho (50%) pacientes; crecimiento exofítico (surge de la capa nuclear externa y crece al espacio subretiniano con desprendimiento de retina) cinco (31.2%) pacientes y, el resto, tres (18.7%) con crecimiento indiferenciado.

En 10 (55.5%) pacientes se encontraba al momento del diagnóstico en el Estadio I y II, y ocho (44.4%) pacientes se encontraban en Estadio III y IV.

Los casos en Estadio I, todos eran de localización unilateral, y se dió quimioterapia a base de vincristina y ciclofosfamida (tres pacientes) y vincristina, ciclofosfamida, actinomicina (dos pacientes) durante un período de seis a 10 semanas. Y sólo a tres se les realizó enucleación. A los que no se realizó enucleación fué porque con quimioterapia la tumoracion remitió y la visión se conservó.

Estadio II: uno, presentó localización bilateral y cuatro unilateral. A todos se le realizó enucleación y quimioterapia utilizando Vincristina, ciclofosfamida, metotrexate (intratecal); a dos se le dió radioterapia; uno de los cuales era

bilateral y se dió radioterapia al ojo contralateral y al segundo paciente se le dió por presentar invasión al nervio óptico. Se dio quimioterapia por un año.

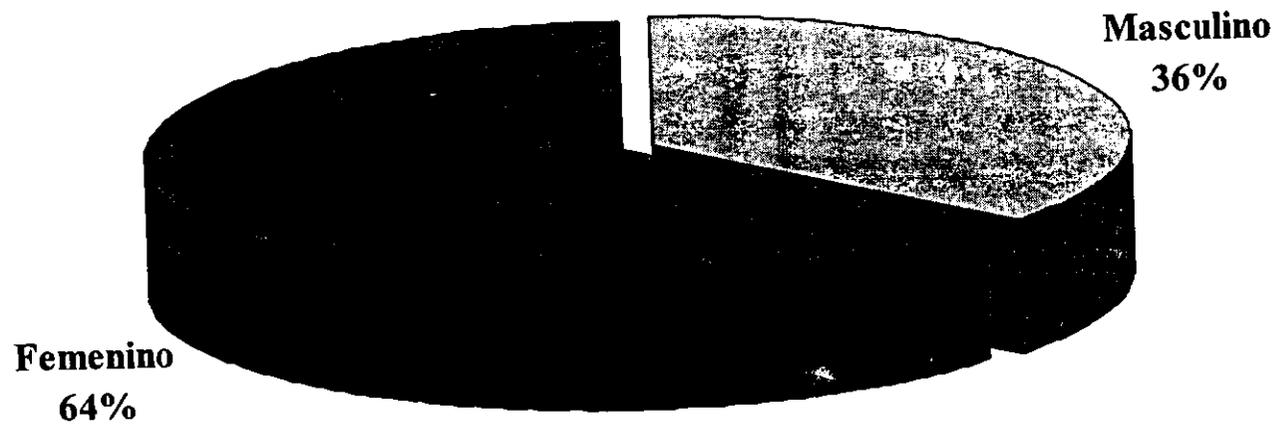
En el estadio III: se encontraron dos pacientes, y los dos fueron de localización unilateral. A los dos se les realizó enucleación, radioterapia, recibiendo de 4000 a 6000 cGy y quimioterapia; utilizando vincristina, ciclofosfamida, metotrexate (intratecal) y dactinomicina en un tiempo de seis a 12 meses.

En el estadio IV: se presentaron seis pacientes: cinco fueron bilaterales y uno unilateral; a todos se les realizó enucleación, y radioterapia de 3000 a 4600 cGy y quimioterapia utilizando en dos pacientes vincristina y ciclofosfamida y en cuatro pacientes vincristina, ciclofosfamida, metotrexate intratecal, adriamicina y cisplatino por un tiempo de 12 meses.

De los 18 pacientes, 15 (83.3%) presentaron remisión completa y tres (16.6%) no presentaron remisión del tumor y fallecieron en un lapso de tiempo de 7-10 meses por metástasis a sistema nervioso central. De los 15 que presentaron remisión completa, uno (5.5%) presentó recaída a los 10 meses después a sistema nervioso central y médula ósea, falleciendo con actividad tumoral, y un paciente con tumor bilateral desarrolló carcinoma indiferenciado 14 años después del diagnóstico, falleciendo a 7 meses por actividad tumoral.

Actualmente 13 (72.2%) pacientes se encuentran vivos en remisión completa con una sobrevida promedio de 81 meses.

RETINOBLASTOMA
Distribución por sexo



Fuente: Archivo clínico y de Bioestadística H.I.E.S.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

SEXO	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
Masculino	8	36 %
Femenino	14	64 %
T o t a l	22	100 %

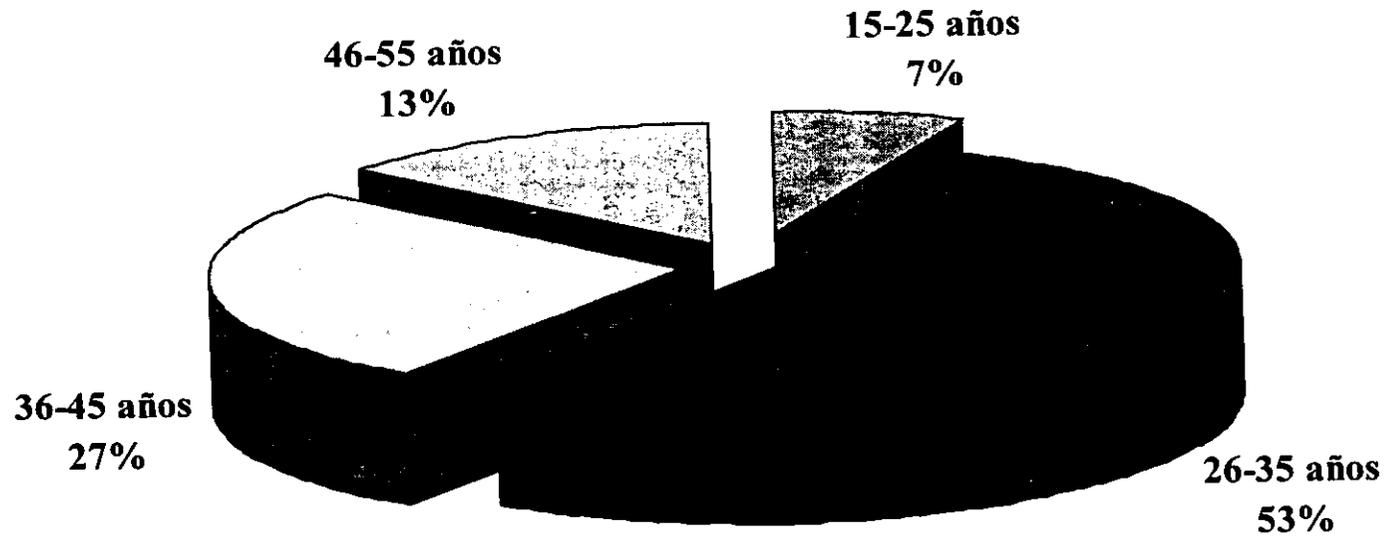
Fuente: Archivo clínico, HIES.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE NEOPLASIAS

NEOPLASIA	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Ca.Cu. abuela materna	2	9 %
Ca. de colon abuelo materno	1	4.5 %
Retinoblastoma hermano y tío	1	4.5 %
Sin neoplasia	18	82 %
T o t a l	22	100 %

RETINOBLASTOMA

Edad del padre al momento de la concepción



Fuente: Archivo clínico y de Bioestadística H.I.E.S.

RESULTADOS

RETINOBLASTOMA. ESTUDIO EN 22 CASOS

PRESENTACION DEL TIEMPO DE EVOLUCION

Tiempo de evolución	No. pacientes	Porcentaje
Menos de un mes	3	13.6 %
1-2 meses	0	0 %
2-3 meses	2	9 %
3-4 meses	5	22.7 %
3-4 3	1	3.6 %
5-6 meses	2	9 %
6-7 meses	0	0 %
7-8 meses	0	0 %
8-9 meses	1	4.5 %
9-10 meses	0	0 %
10-11 meses	2	9 %
11-12 meses	0	0 %
más de un año	4	18.1 %
Total	22	100 %

DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD

GRUPO DE EDAD	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
1/12 – 11/12	5	29.7 %
1 – 2 años	5	22.7 %
2 – 3 años	8	36.3 %
3 – 4 años	2	9 %
4 – 5 años	1	4.5 %
5 – 6 años	0	0 %
6 – 7	0	0 %
7 – 8	1	4.5 %
Total	22	100 %

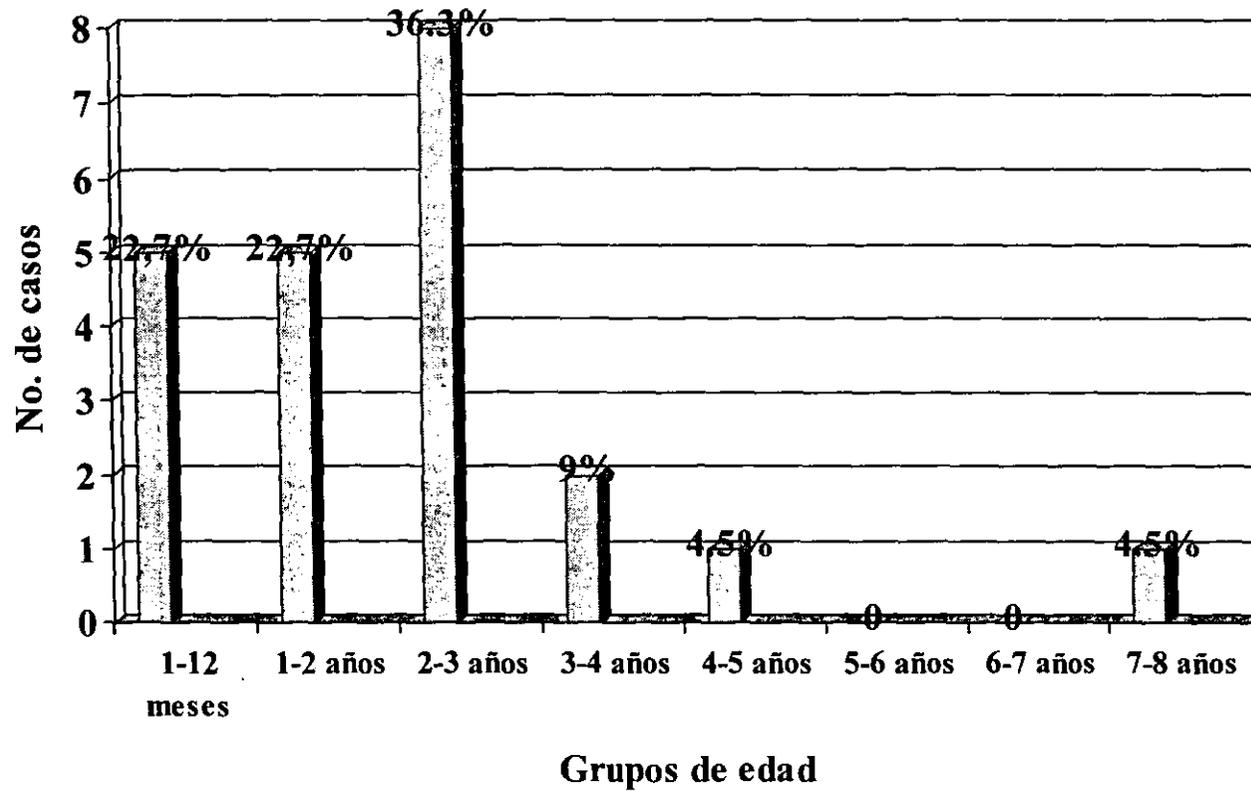
Fuente: Archivo Clínico, HIES

Rango = 1 mes a 8 años

Promedio = 4 años.

RETINOBLASTOMA

Distribución por grupos de edad



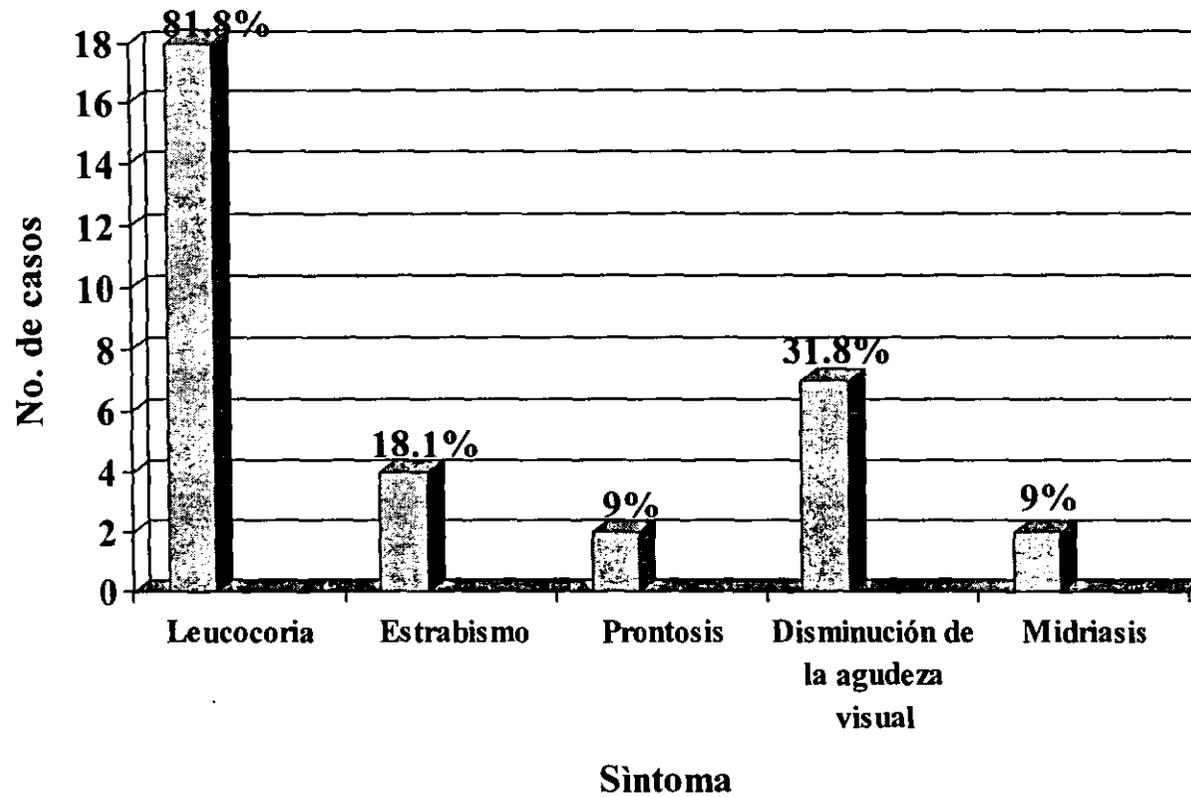
Fuente: Archivo clínico y de Bioestadística H.I.E.S.

PRESENTACION DE SINTOMAS AL INGRESO

SINTOMAS	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Leucocoria	18	81.8 %
Estrabismo	4	18.1 %
Proptosis	2	9 %
Disminución de la agudeza visual	7	31.8 %
Midriasis	2	9 %

RETINOBLASTOMA

Presentación de síntomas al ingreso



EDAD DEL PADRE AL MOMENTO DE LA CONCEPCIÓN

EDAD DEL PADRE	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
15 - 25 años	1	6.6 %
26 – 35 años	8	53.3 %
36 – 45 años	4	26.6 %
46 – 55 años	2	13.3 %
T o t a l	15	100%

HALLAZGOS DE LABORATORIO

ALTERACIONES	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
Anemia (< 9.4 – 10.2 gr/dl)	6	27.2 %
Leucocitosis (15,000-18,000)	3	13.6 %
DHL elevado (505 U/dl)	1	4.5 %
EGO (eritrocitos +++ 25 x campo)	1	4.5 %

HALLAZGOS DE LABORATORIO

PARÁMETROS	RESULTADOS	NO. CASOS	PORCENTAJE
Biometría hemática			
Hemoglobina	9.4 - 10.2 gr/dl	6	27.2 %
Leucocitosis	15000-18000	3	13.6 %
Segmentaria	58 - 60	21	45.4 %
Linfocitos	69	1	4.5 %
Exámen general de orina			
	25 leucos x campo		
	Sangre ++	1	4.5 %
Desidrogenosa láctica	505	1	4.5 %
Líquido cefalorraquideo	Células malignas	2	9 %
Médula ósea	Grumo de células tumorales.	1	4.5 %

HALLAZGOS DE MÉTODOS DE GABINETE

PARÁMETROS	REALIZÓ No. DE PACIENTES	RESULTADOS	NO. CASOS	PORCENTAJE
Radiografía de huesos largos	22	normal	20	90.9 %
Separación de sutura del tronco y ensanchamiento silla trunca.			2	9.1 %
Tomografía axial Computarizada Intratumorales	8	calcificaciones	5	62.5 %
Ultrasonido	10	tumoración blanquecina en retina.	10	100 %

CLASIFICACIÓN POR ESTADÍOS

ESTADÍO	NO. CASOS	PORCENTAJE
I	5	27.7 %
II	5	27.7 %
III	2	11.1 %
IV	6	33.3 %
Total	18	100 %

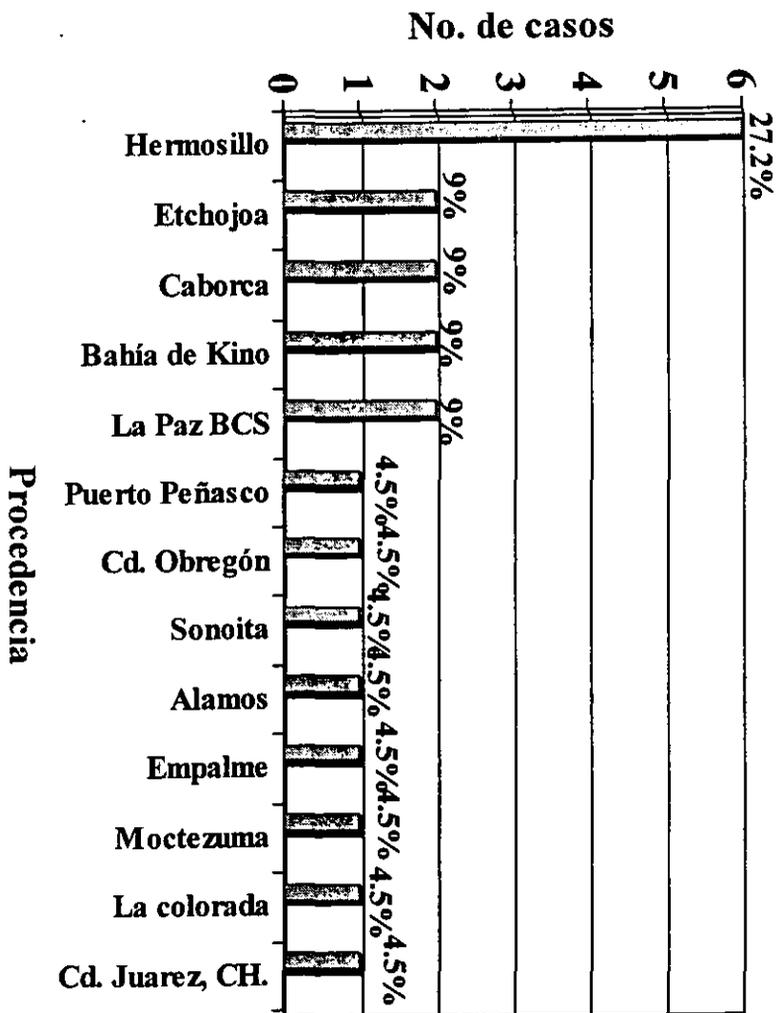
LUGAR DE PROCEDENCIA

PROCEDENCIA	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
Hermosillo	6	27.2 %
Etchojoa	2	9 %
Caborca	2	9 %
Bahía de Kino	2	9 %
La Paz, BCS	2	9 %
Puerto Peñasco	1	4.5 %
Cd. Obregón	1	4.5 %
Sonoyta	1	4.5 %
Alamos	1	4.5 %
Empalme	1	4.5 %
Moctezuma	1	4.5 %
La Colorada	1	4.5 %
Cd. Juárez, Chih.	1	4.5 %

Fuente: Archivo clínico, HIES.

RETINOBLASTOMA

Lugar de procedencia



LOCALIZACION DE ADENOPATIAS

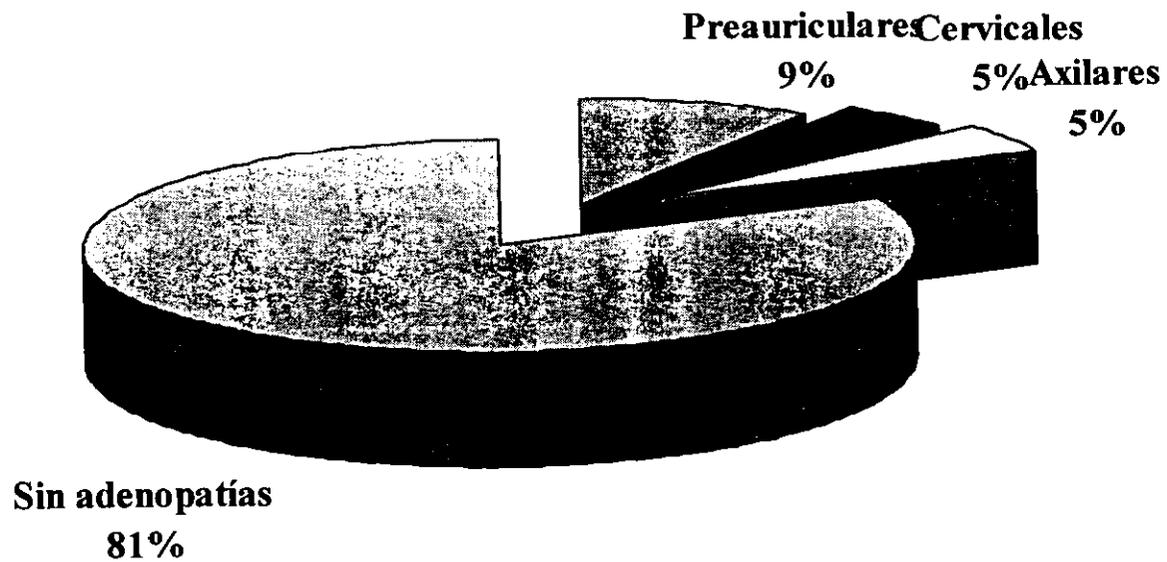
UBICACIÓN	No. DE CASOS	PORCENTAJES
Preauriculares	2	9 %
Cervicales	1	4.5 %
Axilares	1	4.5 %
Sin adenopatías	18	81.9 %
T o t a l	22	100 %

Tiempo de evolución:

Mínimo 15 días

Máximo 3 meses

RETINOBLASTOMA
Localización de adenopatías

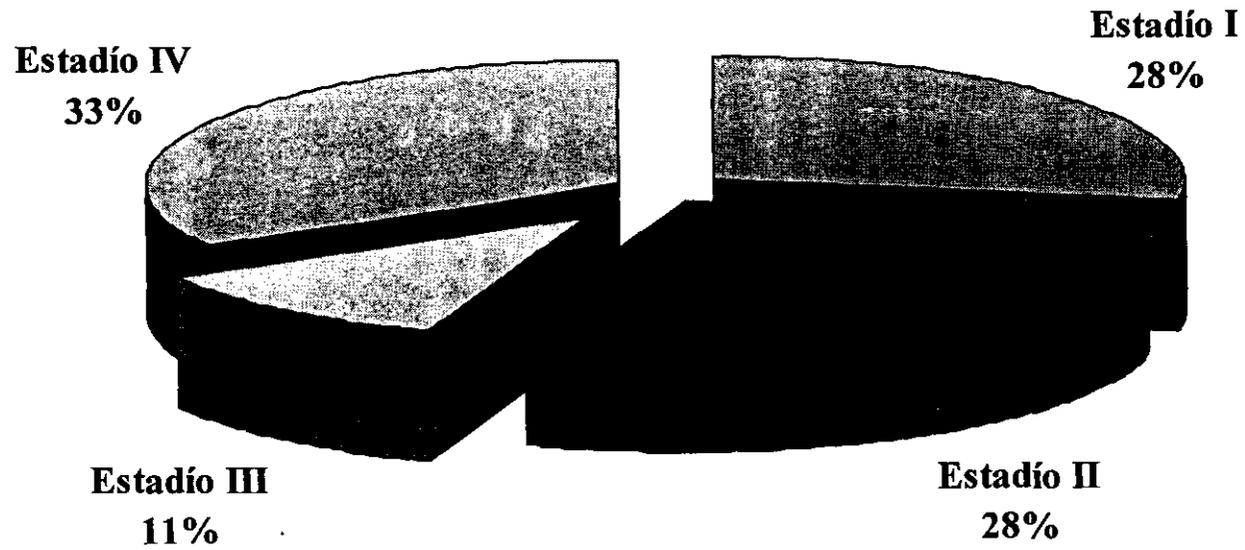


Fuente: Archivo clínico y de Bioestadística H.I.E.S.

LOCALIZACIÓN DE LA MASA TUMORAL

AFECCION	SEXO	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Unilateral:			
	Masculino	3	13.6%
	Femenino	4	18.1%
Bilateral:			
	Masculino	5	22.7%
	Femenino	10	45.4%
Total			100 %

RETINOBLASTOMA
Clasificación por estadios



Fuente: Archivo clínico y de Bioestadística H.I.E.S.

**CLASIFICACIÓN POR CRECIMIENTO.
16 PACIENTES**

TIPO	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
Endofítico	8	50 %
Exofítico	5	31.2 %
Indiferenciado	3	18.7 %

SOBREVIDA POR ESTADÍOS

Estadío clínico	No. pac.	Remisión completa	recaídas	muertes	curado	sobrevida (promedio)
I	5	5			5	105.6 meses
II	5	5			5	108 meses
III	2	1	1	2	0	9 meses
IV	6	4	3	3	3	98.5 meses

ESTADÍO TRATAMIENTO.

ESTADÍO CLÍNICO	NO. PACIENTES	QUIMIOTERAPIA	TIEMPO	RADIOTERAPIA	TIEMPO ENUCLEACIÓN
I	5	3 2 VCMAC	6 - 10 sem	0	0 3
II	5	4 VC 1 VCMAC	12 meses	2	3700-4000 5
III	2	2 VCMAC	6 - 12 meses	2	4000 - 4600 2
IV	6	2 VC 4 VCMad + cisp.	4-12 meses	6	3600 4600 6

Tratamiento:

- VC = vincristina + ciclofosfamida.
- VCM: vincristina ciclofosfamida
Metotroxate actinomicina
- VCMAd =

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

18 casos

	Casos	%
Muertos	5	27.7
Actividad tumoral	5	27.7
Sobrevida (meses)	39.6 meses (3.3 años)	3.3
Tres meses – 17 meses		
Vivos	13	72.2
Sobrevida (meses)	113 meses (9.4 años)	
Dos años – 20 años		

DISCUSIÓN

Es el tumor intraocular maligno más frecuente en la infancia en los países de primer mundo aparece uno de cada 16,00 nacidos vivos. En nuestro hospital ocupa el 6°. lugar en frecuencia entre las neoplasias malignas. En el Hospital Infantil de México ocupa el quinto lugar en frecuencia. En cuanto al sexo en nuestro estudio se observa mayor incidencia en el sexo femenino que en el sexo masculino 1.7/1 y en la literatura reporta que no hay predominio de sexo. Siendo más frecuente en el sexo masculino cuando es bilateral, reportándose similar a la literatura.

En cuanto a la edad de presentación el 80% se presentó en los niños menores de cuatro años, observándose un pico máximo entre los tres y cuatro años.

Observándose la edad media del paciente cuando se hace el diagnóstico en forma bilateral es a los 20 meses de edad y los unilaterales de dos años a siete meses, presentándose en el 31.8% la forma bilateral y 68% la forma unilateral. Y en la literatura se menciona que la forma bilateral se diagnostica en los menores de 12 meses de edad y la forma unilateral aproximadamente a los 20 meses de edad del paciente.

Se reportó que los que tienen antecedentes de neoplasia familiar, la forma que desarrollaban es bilateral, no siendo así en nuestro estudio, ya que de tres pacientes que tenían antecedentes desarrollaron la forma unilateral.

Encontrándose sólo en seis pacientes con anemia (27.2%); leucocitosis: tres pacientes, de éstos últimos se encontraba agregado un proceso infeccioso. Un sólo paciente se encontró elevada la deshidrogenasa láctica.

El líquido cefalorraquídeo y la médula ósea, sólo se reportó con dos y un paciente, respectivamente lo cual nos coincidió con metástasis a hueso y sistema nervioso central, que se reportan positivo.

La tomografía computarizada; se le realizó a ocho pacientes únicamente y se utilizó para ver la extensión del tumor y visualizar calcificaciones intratumorales, encontrándose sólo en cinco pacientes calcificaciones. El ultrasonido intraocular se realizó en 10 pacientes, reportándose en todos masa blanquecina intraocular.

A todos el diagnóstico fue por estudio anatomopatológico, excepto a seis pacientes, cuatro de los cuales se excluyeron del estudio y dos pacientes que se les hizo el diagnóstico por oftalmoscopia y ultrasonido y se le dio quimioterapia calcificándose la masa intraocular.

El reporte de patología se utilizó para estadificar el tumor y para ver que tipo de crecimiento desarrollaron el 50% era endofítico; el 27.7% era exofítico y el 22.2% indiferenciado.

Se encontró que el 55.5% (10 pacientes) se encontraban es Estadío I y II.

El tratamiento que se implemente en el HIES fué multidisciplinario, con cirugía, quimioterapia y radioterapia cuando había tumor residual orbital y la recibieron el 77.7%.

Aquí, el tratamiento de mayor elección, utilizándose en el 100% de los pacientes fué la quimioterapia y en segundo término la cirugía, que fué del 88.8% (16 pacientes).

En lo que respecta a la sobre-vida es comparable a los obtenidos en otros Centros Institucionales del país.

Si en pacientes se sospecha retinoblastoma en forma temprana y pensamos en esta enfermedad cuando el paciente nos refiere la sintomatología ya mencionada o hacemos fondoscopia en forma rutinaria; haríamos un diagnóstico temprano para disminuir lo avanzado que lleguen nuestros pacientes.

El Estadío que predominó fue el IV (seis); de los pacientes que fallecieron fueron aquéllos que se encontraban en Etapa III (dos) y Etapa IV (tres).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no difieren de los reportados en otras series en cuanto al lugar que ocupa entre las neoplasias malignas.

1.- Es más frecuente en sexo femenino 1.7%/1

2.- Localización es unilateral: 83.3%

3.- Edad de presentación en menores de cuatro años.

4.- El bilateral, se diagnostica a etapas más tempranas de la vida que el unilateral.

5.- No hay antecedentes de retinoblastoma en la familia.

6.- El tiempo que se tardan para acudir a consulta es aproximadamente de seis meses.

7.- Los síntomas clínicos más frecuentes son: leucocoria, disminución de la agudeza visual y estrabismo; cuando se presenta el estrabismo como primer síntoma, el tumor se encuentra en Estadío clínico más temprano, cuando se diagnostica.

8.- La fundoscopia, es el estudio más útil que nos ayuda a hacer el diagnóstico.

9.- La localización más frecuente cuando se hace el diagnóstico es, intraocular.

10.- Los estudios con que se cuentan en nuestro medio, son de ayuda suficiente para hacer diagnóstico.

11.- El tipo de crecimiento que reportó el estudio histopatológico, es el endofítico en un 50%.

12.- El 55.5% de los pacientes se encontró en el primero y segundo Estadio; pero, el Estadio más frecuente fué el IV con seis pacientes (33.3%), lo que nos habla que se hace diagnóstico en una etapa tardía por lo cual debemos tener mayor sospecha de esta patología, de acuerdo al cuadro clínico ya mencionado.

13.- Con respecto a la sobrevida, depende del Estadio clínico al momento de su diagnóstico, ya que no se presentó ninguna defunción, ni Etapa I ni II.

14.- El tratamiento que se dió es multidisciplinario en nuestra institución y hay mucha controversia con respecto al tratamiento, principalmente la radioterapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sierra Sesumage L; Calvo F; Villa EZ; Cañadell J: Retinoblastoma. En Mc Graw Hill editores. Oncología Pediátrica. 1992: 447-461.
- 2.- Behrman R; Kliegman R; Arvin AM; Nelson W: Retinoblastoma. En: Mc Graw Hill editores. Nelson Tratado de Pediatría. 1997: 1834-36, 2229-30.
- 3.- Kempe CH; Silver H; Obrien D; Fulginiti V: Enfermedades de la retina. En: Manual Moderno. Diagnóstico y Tratamiento Pediátrico. 1998: 288.
- 4.- Vaughan D; Asburr T; Tabbara KF: Tumores que afectan la retina. En Manual Moderno. Oftalmología General. 1994: 187-188..
- 5.- Covarrubias EG; Muñoz NG; Covarrubias ER: Retinoblastoma. Experiencia de tres años en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Boletín Clínico de la Asociación Médica del Hosp Inf. del Edo. Sonora. 1988: 24-26. En: Méndez Editores. Manual de Procedimientos Médico Quirúrgicos del Hospital Pediátrico Centro Médico Nacional Siglo XXI. 1997.
- 6.- Covarrubias EG; Cerro MM; López CG: Retinoblastoma. Cuadro clínico y resultado de tratamiento. Bol. Clin Asoc. Med Hosp Inf del Edo. Son. 1991: 64-66.
- 7.- Rubín E; Tamraker S; Ludlow J: Protein phosphatase type I the product of the retinoblastoma susceptibility gene and cell cycle control. Pediatric Pathology and Molecular Medicine 1999; 18: 395-410.

- 8.- Salamana F: Citogenética humana en Panamericana Editorial. Genética Humana. 1992: 233-50.
- 9.- Perales AA; Martinez AA; López CC; Juárez VL; Chávez GA; Gallegos RE: Retinoblastoma en el Hospital Infantil de México. Bol Med Hosp Inf Mex. 2000: 57-67.
- 10.- Gunald I; Sertcelik A; Ugurbas SH; Astarci M: Papillary adenocarcinoma of the ciliary body simulating retinoblastoma. Journal of ophthalmology 1997. 123: 268-269.
- 11.- Doz F; Kelfaovi F; Mosseri V; Validire P; Quintana F; Micha J. Et al The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. Cancer. 1994; 74: 722-32.
- 12.- Helton KJ; Fletcher BD; Kum LE; Jenkins JJ; Pratt CHB: Bone tumors other than osteosarcoma after retinoblastoma. Cancer 1993. 71: 2847-53.
- 13.- Gurney JG; Severson RK; Devis S; Robinson LL: incidence of cancer in children in the United States. Cancer 1995; 75: 2186-2195.
- 14.- Mullaney PB; Abboud EG; Al-Mesfer SA: Retinal detachment associated with type III retinoblastoma regression after cryotherapy. Journal of Ophthalmology 1997; 123: 140-42.
- 15.- Doz F; Nevenschwander S; Plantaz D. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma. Journal of Oncology 1995; 13: 902-09.

16.- Chantada GL; Fandino A; Mato G: Phase II window of idarubicin in children with extraocular retinoblastoma. *Jornal of Oncology* 1999; 17: 1847-50.

17.- Gunduz K; Shields CL; Shield J; Meadows AT; Gross N; Cater J. Et al: The outcome of chemoreduction treatment in patients with reese-ellworth group V. *Retinoblastoma ophthalmol* 1998. 116: 1613-18.

18.- Shield CL; Santos MC; Diniz Walterio; Gunduz K; Mercado G; Cater J. Et al: thermotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmol* 1999. 117: 885-893.