

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

VALIDACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN
INTERNACIONAL DE RETINOBLASTOMA INTRAOCULAR:
ESTUDIO MULTICÉNTRICO

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ADRIANA LÓPEZ CABRERA



DIRECTOR DE TESIS

DR. MARCO RAMÍREZ ORTÍZ
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2005

0348190



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

VALIDACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN
INTERNACIONAL DE RETINOBLASTOMA INTRAOCULAR:
ESTUDIO MULTICÉNTRICO

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ADRIANA LÓPEZ CABRERA

DIRECTOR DE TESIS

DR. MARCO RAMÍREZ ORTÍZ

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



MÉXICO, D. F. AGOSTO 2005

Y R Peta

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

AGRADECIMIENTO

Un especial agradecimiento al Dr. Marco Ramírez, por su tiempo y dedicación para la realización de este estudio.

INDICE

I.	MARCO TEÓRICO.....	p 3
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	p 14
III.	OBJETIVOS.....	p 15
IV.	HIPOTESIS.....	p 16
V.	JUSTIFICACIÓN.....	p 17
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	p 18
VII.	RESULTADOS.....	p 21
VIII.	DISCUSIÓN.....	p 33
IX.	CONCLUSIONES.....	p 37
X.	BIBLIOGRAFIA.....	p 38
XI.	ANEXOS.....	p 43

I. MARCO TEÓRICO

El retinoblastoma (Rb) es la neoplasia maligna primaria del ojo más frecuente en la edad infantil; representa alrededor del 3 al 12 % de las enfermedades neoplásicas en los niños menores de 15 años de edad ^(7,11). En Estados Unidos la incidencia es 11 nuevos casos de retinoblastoma por millón (1 en 14,000 a 34,000 nacidos vivos por año) en la población menor de 5 años ^(9,16,35) y en países del norte de Europa (Suecia y Finlandia) se estima una incidencia comparable de 11.8 a 11.2 por millón ⁽⁴⁴⁾.

La incidencia varía entre los diversos puntos geográficos y los grupos de edad. Se estima que se encuentra entre 3 y 30 casos por millón de niños menores de 15 años. En México, de acuerdo con Bravo ⁽⁸⁾, la incidencia es de 6 casos por millón de niños, aunque se ha comunicado que la tasa se modifica por Estados en un intervalo de 4,4 por millón en niños menores de 15 años para el Distrito Federal y algunos estados del norte de la República, hasta el 24,4 para el estado de Chiapas ⁽¹¹⁾, esto hasta el 2002, actualmente en el último estudio multicéntrico del grupo mexicano de retinoblastoma en el que contaron con 16 centros de información en toda la república en el 2004 se estima que en México el retinoblastoma representa el segundo tumor sólido mas frecuente en la población pediátrica y el más frecuente dentro de los del sistema nervioso central ⁽³²⁾.

En cuanto a la distribución por sexo, en algunos estudios se ha observado mayor frecuencia en varones, pero otros autores no han confirmado una preferencia racial o de sexo ⁽³⁶⁾.

La incidencia del retinoblastoma disminuye conforme se incrementa la edad, y aunque el proceso puede manifestarse en cualquier momento se observa con mayor frecuencia en lactantes mayores. En el 80 % de los casos se presenta antes de los 4 años, y en el 95 % de los pacientes se diagnostica antes de los 5 años. La presentación y el curso clínico en los pacientes mayores de 5 años pueden diferir de los correspondientes a pacientes más jóvenes ^(31,40).

De todos los casos de retinoblastoma, el 70 % son de tipo no hereditario, la neoplasia siempre es unilateral, y resulta más frecuente en niños mayores de 3 años. En el 30 % restante de los pacientes la enfermedad tiene carácter hereditario. Se manifiesta de manera unilateral o bilateral, presentándose generalmente a una edad muy temprana (en ocasiones en recién nacidos) ^(3,4). El retinoblastoma heredado se transmite como una enfermedad mendeliana de patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta (80-95 %) y expresividad variable ⁽¹³⁾.

En 1971, Knudson ⁽¹³⁾ propuso la hipótesis que apunta que se requieren dos mutaciones para el desarrollo de retinoblastoma. En la forma hereditaria la primera mutación es germinal, el gen *RB1* se hereda a la progenie y la segunda mutación es somática. En la forma no hereditaria ambas mutaciones ocurren en las células de la retina. El gen *RB1* se localiza en 13q14.1; está formado por 180.388 pares de bases y consta de 27 exones. El análisis citogenético ha demostrado la eliminación de 13q14.1 en el 5 % de los retinoblastomas ¹⁵. Este gen codifica para una fosfoproteína nuclear (pRB) de 110 kDa que participa en la regulación de la división celular ^(15,16).

El tumor está compuesto principalmente de células anaplásicas indiferenciadas que surgen de las capas nucleares de la retina. La histología muestra una semejanza al neuroblastoma y al meduloblastoma, que incluye agregación alrededor de los vasos sanguíneos, necrosis, calcificación y las rosetas de Flexner-Wintersteiner.

La supervivencia de los pacientes varía según el grado de desarrollo socioeconómico y cultural del área estudiada. En los países desarrollados la tasa de supervivencia a los 5 años supera el 90 %, mientras que en países en vías de desarrollo el diagnóstico con enfermedad avanzada es común y el pronóstico es frecuentemente sombrío ^(23,50). Otro factor primordial consiste en establecer el diagnóstico temprano. Se ha determinado que la supervivencia es altamente dependiente del grado de extensión de la enfermedad ^(48,49).

El diagnóstico de enfermedad extraocular representa una tasa de supervivencia menor frente a aquellos casos en que la enfermedad es intraocular. Aún en el mundo desarrollado, con el acceso en muchos de los casos a las opciones terapéuticas más sofisticadas, se observa en la enfermedad extraocular, una tasa de supervivencia de aproximadamente el 50 %¹⁹. El retinoblastoma es considerado un tumor frecuente en la edad pediátrica antes de los 4 años de edad, en el que existe un buen pronóstico si se detecta en estadios tempranos^(1,9).

La historia natural de esta enfermedad muestra diferentes etapas en su evolución; inicia con uno o varios tumores confinados a la retina cuyo crecimiento invade progresivamente la cavidad vítrea, los tejidos extraoculares y órganos extraorbitarios. La planeación del tratamiento del Rb se basa en la actualidad, en la estadificación de la enfermedad basada características clínicas del paciente.^(17,19)

Diversos estudios se han basado en diferentes clasificaciones según los estadios, existiendo básicamente 2 clasificaciones aceptadas para la estadificación al momento del diagnóstico: el sistema clínico de estadificación de St. Jude Children's Research Hospital^(25,32) y el sistema de estadificación de Reese-Elsworth⁽³⁹⁾. El sistema de estadificación de St. Jude consiste en una estadificación basada histológicamente y requiere enucleación, se puede usar con examen oftalmológico, tomografía computarizada y/o resonancia magnética y se divide en 4 clases:

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE ST. JUDE.

I. TUMOR LIMITADO A LA RETINA

- A. Ocupando un cuadrante o menos.
- B. Ocupando dos cuadrantes o menos.
- C. Ocupando más del 50% de la superficie de la retina.

II. TUMOR LIMITADO AL OJO

- A. Extensión a vítreo.
- B. Extensión a la cabeza del nervio óptico.
- C. Extensión a coroides.
- D. Extensión a coroides y cabeza del nervio óptico.
- E. Extensión a venas emisarias

III. TUMOR LIMITADO A LA ORBITA

- A. Extensión por debajo del final del nervio óptico.
- B. Extensión a través de la esclera dentro de la órbita.
- C. Extensión a coroides por debajo del final del nervio óptico (incluida extensión subaracnoidea)
- D. Extensión a través de la esclera dentro de la órbita y por debajo del final del nervio óptico (incluida extensión subaracnoidea).

IV. ENFERMEDAD METASTÁSICA

- A. Extensión a nervio óptico al sistema nervioso central o células neoplásicas en el líquido cerebroespinal.
- B. Metástasis a tejidos blandos, hueso y vísceras.
- C. Metástasis a médula ósea.

Aproximadamente 80% de los pacientes presenta uno ambos ojos en los estadios I-II.

Hasta hace algunos años, esta estadificación se realizaba mediante la Clasificación clínica del Reese-Elsworth ⁽³⁹⁾; desarrollada en 1963 por los doctores Robert Ellsworth y Algernon Reese del Presbyterian Hospital de Nueva York, toma en cuenta la respuesta que tiene el tumor con el tratamiento con radioterapia. Reese y

Ellsworth desarrollaron una clasificación generalmente adoptada de retinoblastoma intraocular y que ha demostrado tener importancia pronóstica en el mantenimiento de la vista y el control de la enfermedad local. El sistema se considera de importancia en las decisiones referentes al uso de modalidades locales de tratamiento.

Clasificación de Reese-Ellsworth para Retinoblastoma Intraocular.

Grupo	Pronóstico de conservación Del globo ocular	Características
I	Muy favorable	<ul style="list-style-type: none"> a. Tumor solitario menor de 4 diámetros pupilares, en el ecuador o más allá del mismo. b. Múltiples tumores, ninguno superior a 4 diámetros pupilares en el ecuador o hasta el mismo
II	Favorable	<ul style="list-style-type: none"> a. Tumor solitario, de 4-10 diámetros pupilares en el ecuador o hasta el mismo b. Múltiples tumores, de 4-10 diámetros pupilares, en el ecuador o hasta el mismo.
III	Dudoso	<ul style="list-style-type: none"> a. Ninguna lesión anterior al ecuador. b. Tumores solitarios superiores a 10 diámetros pupilares hasta el ecuador
IV	Desfavorable	<ul style="list-style-type: none"> a. Múltiples tumores, algunos superiores a 10 diámetros pupilares b. Cualquier lesión que se extienda anteriormente a la cra serrata
V	Muy Desfavorable	<ul style="list-style-type: none"> a. Tumores masivos afectando más de media retina b. Granulado vítreo.

Aproximadamente 90% de los pacientes presentan uno ambos ojos estadificados en la categoría V al momento del diagnóstico.

En la actualidad, el tratamiento del retinoblastoma está basado principalmente en esquemas de quimioterapia y métodos locales de destrucción tumoral, por lo que la respuesta al tratamiento y pronóstico han cambiado radicalmente en los últimos años; asimismo, el tratamiento quirúrgico mediante enucleación ha disminuido considerablemente en los últimos años, gracias a los avances terapéuticos en esta

enfermedad. Además, el diagnóstico de esta enfermedad es más temprano por lo que se conoce con más exactitud su historia natural.

La Clasificación Internacional ABC para Retinoblastoma intraocular (Rbi) es un nuevo esquema de sistematización desarrollado por el Dr. Linn Murphree de la Universidad del Sur de California y propuesto para su validación internacional durante el Noveno Simposium Internacional sobre Retinoblastoma en Ginebra, Suiza ⁽³⁴⁾. La clasificación ABC se basa por completo en la historia natural de la enfermedad y pretende correlacionar el estadio en el que se encuentra el paciente en el momento del diagnóstico con el pronóstico para la conservación del globo ocular. VER ANEXO 1.

Clasificación Internacional ABC

Grupo A

Tumores intraretinianos pequeños lejos de la foveola y nervio óptico.

- Tumores menores o iguales a 3 mm en su dimensión más grande, confinados a la retina.
- Tumores localizados a más de 3 mm de la foveola y 1.5 mm del nervio óptico.

Grupo B

Demás tumores confinados a la retina

- Tumores confinados a la retina no pertenecientes al Grupo A.
- Cualquier tumor asociado a líquido subretiniano que tenga menos de 3mm de líquido subretiniano en los bordes del tumor sin siembras subretinianas

Grupo C

Enfermedad local con siembras subretinianas o siembras vítreas discretas.

- Tumor(es) discretos
- Líquido subretiniano, presente o pasado, sin siembras que involucra hasta una cuarta parte de la retina.
- Siembras local subretinianas, presentes ó antiguas, de menos de 3mm del tumor

- Siembras vitreas finas cercanas al tumor

Grupo D

Enfermedad difusa con siembras vitreas o subretinianas

- Tumor(es) masivos o difusos
- Líquido subretiniano, presente o antiguo sin siembras, acompañado de desprendimiento de retina parcial o total
- Siembras subretinianas difusas, presentes o pasadas, que pueden incluir placas subretinianas o nódulos tumorales
- Siembras difusas o masivas que pueden incluir siembras "en grasa" o masas tumorales avasculares.

Grupo E

Presencia de uno o más de los siguientes hallazgos:

- Tumor tocando el cristalino
- Glaucoma neovascular
- Tumor anterior al vítreo anterior involucrando el cuerpo ciliar o segmento anterior.
- Retinoblastoma infiltrativo difuso
- Medios opacos por hemorragia
- Necrosis tumoral con celulitis orbitaria aséptica.
- Necrosis tumoral
- Phthisis bulbi

El tipo de tratamiento requerido depende tanto del grado de la enfermedad dentro del ojo, como de si la enfermedad se ha diseminado mas allá del ojo, ya sea al cerebro o al resto del cuerpo.

La mayoría de los pacientes con retinoblastoma tiene extensa enfermedad dentro del ojo al momento del diagnostico con tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina, tumores múltiples que afectan difusamente la retina, o impregnación obvia del humor vítreo. Las metas de la terapia tienen dos aspectos: curar la enfermedad y preservar tanta visión como sea posible.

Se requiere la planificación del tratamiento por un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer que tienen experiencia para tratar tumores oculares infantiles para determinar e implementar un tratamiento óptimo. Debido a la complejidad de la terapia, la pericia en radioterapia pediátrica y en oftalmología deberán estar a disposición ^(22, 26).

El tratamiento para el retinoblastoma debe planificarse después que se conozca el grado de extensión tumoral dentro y fuera del ojo. Las opciones de tratamiento para el ojo afectado son:

Enucleación, si el tumor es masivo o si hay poca expectativa de mantener visión útil.

Radiación con haz externo con dosis que varían de 3500 a 4600 cGy. Debido a la necesidad de sedar a niños pequeños y los detalles intrincados de la planificación de campos, es importante la pericia especial en radioterapia pediátrica.

La *crioterapia*, que se usa además de radiación o en lugar de fotocoagulación en el caso de lesiones menores de 4 diámetros discales en la porción anterior de la retina.

Ocasionalmente, se emplea sola la coagulación por luz (*fotocoagulación con láser*) en tumores pequeños. En los pacientes con etapas tempranas de la enfermedad, generalmente se emplea la coagulación por luz de 532 nanómetros además mediante láser de diodo verde. La fotocoagulación se emplea en tumores que tienen menos de 4 diámetros discales, distintos de la cabeza del nervio óptico y la mácula, y sin afectar los vasos nutricios grandes o de las coroides ó en aquellos tumores que están en proceso de regresión y que han recibido tratamiento previo con quimioterapia sistémica. En algunas instituciones, la termoterapia llevada a cabo mediante fotocoagulación láser de diodo rojo de 810 nanómetros con el objetivo de elevar la temperatura del tumor para que los fármacos platinados (como el carboplatino), tengan una mayor penetración al tumor.

Braquiterapia con placas radiactivas para las presentaciones focales unilaterales o para enfermedad recurrente después de irradiación previa con haz externo.

Actualmente, la quimioterapia sistémica con carboplatino, etopósido y vincristina se utiliza para reducir el volumen del tumor (quimiorreducción) y para eludir los efectos a largo

plazo ocasionados por la radioterapia en pacientes con tumores intraoculares que no son tratables mediante crioterapia, o fotocoagulación sola ⁽²⁹⁾ .

En la enfermedad unilateral, los pacientes con un solo ojo afectado, generalmente se encuentra que tienen afección masiva de ese ojo. Puesto que la mayoría de las enfermedades unilaterales son generalmente masivas y a menudo no hay ninguna expectativa de preservar visión útil, usualmente se inicia cirugía (enucleación) y no se administra radioterapia al tumor.

Sin embargo, en los casos donde existe la posibilidad de preservar la visión debido a que los tumores son más pequeños, deberá considerarse tratamiento con otras modalidades (radioterapia, fotocoagulación, crioterapia, termoterapia y braquiterapia) en vez de cirugía.

Ya que una proporción de nicos que presentan retinoblastoma unilateral con el tiempo desarrollarán la misma enfermedad en el ojo opuesto, es muy importante que los niños con retinoblastoma unilateral sean examinados periódicamente del ojo no afectado. La enfermedad bilateral asincrónica ocurre más frecuentemente en familias en que los padres están afectados.

El manejo de enfermedad bilateral depende del grado de la enfermedad en cada ojo. Generalmente la enfermedad se encuentra más avanzada en un ojo, con menos afección del otro ojo. En el pasado, el tratamiento estándar era la extirpación del globo ocular con mayor daño. Sin embargo, si existe la posibilidad de preservar la visión en ambos ojos, se indica efectuar irradiación bilateral prestando una particular atención a la respuesta, según se indica ⁽³⁷⁾ .

Varios de los centros más grandes tanto en Europa como en Norteamérica, han comenzado a explorar la utilidad de la quimioterapia sistémica en pacientes cuyos tumores intraoculares no son factibles de un manejo local. Ejemplos de tales tumores son aquellos demasiados grandes para ser tratados con crioterapia, fotocoagulación con láser, o radioterapia con placa (braquiterapia). Otro ejemplo es el caso del recién nacido con un tumor sobre la cabeza del nervio óptico. Todas estas situaciones tienen en común la posibilidad de que la terapia local limite la visión de tal manera, que ofrezca muy poca ventaja sobre la extirpación del globo ocular. La mayoría de los centros han limitado este

enfoque a los pacientes con enfermedad bilateral, al razonar que los pacientes con enfermedad unilateral, la morbilidad por extracción del globo ocular es de carácter modesto. Sin embargo, aun esto está siendo sometido a prueba, ya que los pacientes con enfermedad unilateral han sido tratados con quimioterapia en un intento por salvar el ojo con potencial de visión ⁽⁴⁶⁾.

Todos los protocolos institucionales, tienen en común el uso de carboplatino y etopósido. La mayoría de los centros añaden vincristina y uno de ellos promueve el uso de la ciclosporina A, como modulador de la glicoproteína P. En todos los casos, la meta de la quimioterapia es la reducción (de aquí el término "quimiorreducción") del volumen tumoral, haciendo posible el uso de terapia local (crioterapia, fotocoagulación y radioterapia de placa) y evitando la extracción del globo ocular o la irradiación de haz externo. La quimioterapia ha sido combinada con terapia local con diodo de láser hipertérmico. Todos los centros que hasta la fecha nos informan, han mostrado que la meta a corto plazo es alcanzable, especialmente en aquellos tumores que son Reese-Ellsworth del grupo IV o menor, en el que se informa de respuestas en el 75% de los ojos. Los tumores del grupo V, particularmente aquellos con semilla vítrea, han demostrado ser problemáticos ^(29,46,51).

El problema irresoluble es el control tumoral a largo plazo y las consecuencias de la quimioterapia. Todos estos pacientes están expuestos al etopósido, el cual ha sido relacionado a la leucemia secundaria en pacientes carentes de una predisposición al cáncer, pero a tasas moderadas cuando se le compara con el riesgo de irradiación de haz externo en el retinoblastoma germinal. Se desconoce si los pacientes con retinoblastoma de la línea germinal tienen una mayor susceptibilidad a los segundos tumores inducidos por la quimioterapia. Algunos pacientes tendrán progresión, y el riesgo de exposición tanto a la quimioterapia como a la irradiación en esta población, no ha sido determinado. Se estudia el establecer un experimento con múltiples centros participantes para confirmar las observaciones pilotos en pacientes en etapas iniciales, y probar el beneficio que pueda tener el añadir ciclosporina A, en los pacientes con retinoblastoma avanzado ^{(5,}

38, 51)

Un número reducido de pacientes con retinoblastoma presentan enfermedad extraocular. La enfermedad extraocular puede localizarse en los tejidos blandos que rodean el ojo o en el nervio óptico más allá del margen de resección. Sin embargo, puede

ocurrir extensión adicional al cerebro y meninges con sembrado posterior en el líquido espinal, así como enfermedad metastática distante que afecta los pulmones, huesos y médula ósea ⁽¹²⁾.

No existe una terapia efectiva claramente probada para el tratamiento de retinoblastoma extraocular, aunque se han usado la irradiación orbital y la quimioterapia. En general, se ha usado terapia paliativa con radiación (incluyendo irradiación craneoespinal cuando hay afección meníngea) y/o quimioterapia intratecal con metotrexato, citarabina e hidrocortisona junto con asistencia médica de apoyo al paciente ⁽³⁰⁾.

La meta principal de la terapia en pacientes con retinoblastoma extraocular es de mejorar la supervivencia desfavorable que se ha visto en el pasado. Además de radioterapia a la órbita, los siguientes enfoques están en evaluación:

Quimioterapia sistémica. Los agentes usuales son vincristina, ciclofosfamida y carboplatino. Sin embargo, también se han usado ifosfamida, idarubicina, y etopósido, así como otros regímenes de combinación, que incluye el uso de quimioterapia de alta dosis con rescate de célula madre. No se ha probado el uso de coadyuvantes sistemáticos. Su uso como terapia inicial para enfermedad avanzada o en casos recidivantes en un entorno clínico es continuo. La quimioterapia intratecal en pacientes con la enfermedad en el sistema nervioso central o meníngeo. Los agentes más nuevos incluyen la diazicuona ^(20, 29, 46).

El pronóstico para un paciente con retinoblastoma recidivante o progresivo depende del sitio y del grado de la recidiva o progresión. Se ha informado de respuestas tan elevadas como un 85% después de tratamiento con etopósido (VP-16) y carboplatino. Si la recidiva o la progresión de retinoblastoma se limita al ojo y es pequeña, el pronóstico para la vista y la supervivencia serán excelentes sólo con terapia local. Si la recidiva o progresión se limitan al ojo pero son extensas, el pronóstico para la vista será pobre; no obstante, la supervivencia continua siendo excelente. Si la recidiva o la progresión es extraocular, entonces el pronóstico es probablemente menos del 50%. En esta circunstancia, el tratamiento dependerá de muchos factores y de las consideraciones individuales de cada paciente; el uso de pruebas clínicas puede ser un procedimiento adecuado y deberá considerarse ⁽⁴¹⁾.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, la planeación del tratamiento del Rb se basa en la estadificación clínica del paciente. Hasta hace algunos años, esta estadificación se realizaba mediante la Clasificación clínica del Reese-Elsworth, toma en cuenta la respuesta que tiene el tumor con el tratamiento con radioterapia. En la actualidad, el tratamiento del retinoblastoma está basado principalmente en esquemas de quimioterapia y métodos locales de destrucción tumoral, por lo que la respuesta al tratamiento y pronóstico han cambiado radicalmente en los últimos años; asimismo, el tratamiento quirúrgico mediante enucleación ha disminuido considerablemente en los últimos años, gracias a los avances terapéuticos en esta enfermedad. Además, el diagnóstico de esta enfermedad es más temprano por lo que se conoce con más exactitud su historia natural.

La Clasificación Internacional ABC para Rb es un nuevo esquema de sistematización desarrollado por el Dr. Linn Murphree y propuesto para su validación internacional durante el Noveno Simposium Internacional sobre Retinoblastoma en Ginebra, Suiza ⁽³⁴⁾. La clasificación ABC se basa por completo en la historia natural de la enfermedad y pretende correlacionar el estadio en el que se encuentra el paciente en el momento del diagnóstico con el pronóstico para la conservación del globo ocular.

III. OBJETIVO

Validar la Clasificación ABC del Retinoblastoma Intraocular (Rbi) en diferentes centros hospitalarios de excelencia a nivel mundial y comparar con la clasificación de Reese-Ellsworth en la predicción del pronóstico de conservación ocular.

IV. HIPÓTESIS.

La Clasificación ABC correlaciona el estadio en el momento del diagnóstico de retinoblastoma con el pronóstico para la conservación del órgano y con el pronóstico para la vida.

La Clasificación ABC es un esquema que puede ser utilizado adecuadamente por diferentes Centros de Referencia en el tratamiento de retinoblastoma a nivel mundial.

V. JUSTIFICACIÓN.

La evaluación clínica de un paciente con retinoblastoma requiere de una clasificación que tome en cuenta la historia natural de la enfermedad y los factores pronósticos que la acompañan. La clasificación de Reese-Ellsworth no se apega a los requerimientos clínicos actuales, ya que su estadificación no se correlacionan con el pronóstico funcional y supervivencia y además, omite características del tumor que podrían estar relacionadas con la posibilidad de conservación ocular e incluso con la mortalidad ocasionada por esta neoplasia.

La Clasificación ABC podría correlacionar directamente el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con la morbilidad y mortalidad del retinoblastoma.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS.

a) Diseño del estudio

Retrospectivo, multicéntrico, transversal y observacional

b) Fuentes para la obtención de pacientes:

Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma tratados en el Hospital Infantil de México

c) Tamaño de la muestra

Se pretende reunir 1000 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma reclutados de 18 centros de referencia a nivel mundial VER ANEXO 2. Debido a que el objetivo primordial de este estudio es de validación internacional, y a que previamente ya existen registrados 500 pacientes en un estudio previo, no existe un límite estricto para el número de pacientes a reclutarse. Por lo tanto, no es necesario realizar un cálculo de la muestra.

d) Instrumentos para la recolección de datos

Los datos de los pacientes fueron colectados en una página de Internet para su posterior evaluación y análisis estadístico por el Centro de Referencia localizado en el Hospital for Sick Children de Toronto Canadá.

Las variables a estudiar de cada paciente fueron ingresadas mediante una clave única y confidencial para cada centro de referencia, al siguiente sitio de Internet:

<https://www.uhnres.utoronto.ca/rbabc/rbclass/site/patient/home.php>

La información fue en forma confidencial, sin ser vista por ninguna persona excepto por el investigador y el Centro de Referencia. Los datos de cada paciente fueron ingresados al sitio de Internet mediante un número de registro diferente al utilizado por archivo clínico del Hospital Infantil de México, para que no puedan ser identificados bajo ninguna circunstancia. Este número fue generado mediante un sistema computarizado de números aleatorios en el sitio: www.randomizer.org y sólo los investigadores del hospital conocen la identidad real de cada paciente.

El sitio en Internet cuenta con todos los requisitos de seguridad en la red. La base de datos está construida en un programa Oracle ®. Los datos de cada paciente pasan por varios sitios de seguridad. Primero, se ingreso un nombre de usuario y una clave confidencial, y utilizando un Protocolo Autenticación de Transferencia de Hipertexto (HTTP), la clave confidencial fue verificada. Después de que el usuario registro su clave exitosamente, los datos se transmiten encriptados al servidor mediante una conexión SSL (Apache Secured Sockets Layer). Además, cada usuario se le asignaron privilegios de acceso diferentes, y usando textos PHP, las páginas fueron generadas dinámicamente antes de que lleguen al usuario para controlar los datos accedidos y asegurar que corresponden a los privilegios individuales de cada usuario. Esta aplicación mantuvo también, un registro de la actividad del usuario, documentando su nombre, hora y protocolo de seguridad ejecutada. VER ANEXO 3.

e) Criterios de inclusión,

- a. Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma unilateral o bilateral tratados en el Hospital Infantil de México desde enero de 1997 a agosto del 2005
- b. Seguimiento de por lo menos un año

f) Criterios de exclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma que hayan abandonado el tratamiento por más de tres meses
- b. Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma orbitario
- c. Pacientes con expediente incompleto

g) Criterios de eliminación

- a. Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma tratados total o parcialmente fuera del Hospital Infantil de México

h) Definición de la intervención (terapia)

- a. No aplica al ser un estudio descriptivo y retrospectivo

i) Criterios para la evaluación de la intervención (respuesta del paciente)

- a. No aplica al ser un estudio descriptivo y retrospectivo

j) Definición operativa de las variables

Se analizarán las siguientes variables :

- a) Fecha de nacimiento
- b) Fecha de diagnóstico
- c) Fecha de último seguimiento
- d) Estado clínico actual
 - a. Enfermedad inactiva
 - b. Enfermedad intraocular activa, tratamiento en marcha
 - c. Enfermedad intraorbitaria activa, tratamiento en marcha
 - d. Enfermedad metastásica activa, tratamiento en marcha
 - e. Enucleacion
 - f. normal
- e) Estadio del retinoblastoma según la Clasificación ABC de cada ojo afectado.
- f) Estadio del retinoblastoma según la Clasificación de Reese-Ellsworth de cada ojo afectado.
- g) Características del tumor :
 - a. Tamaño
 - b. Localización
 - c. Líquido subretiniano
 - d. Signos oculares de gravedad
 - e. Tratamiento primario
 - f. Estado de la última revisión ocular

VII. RESULTADOS.

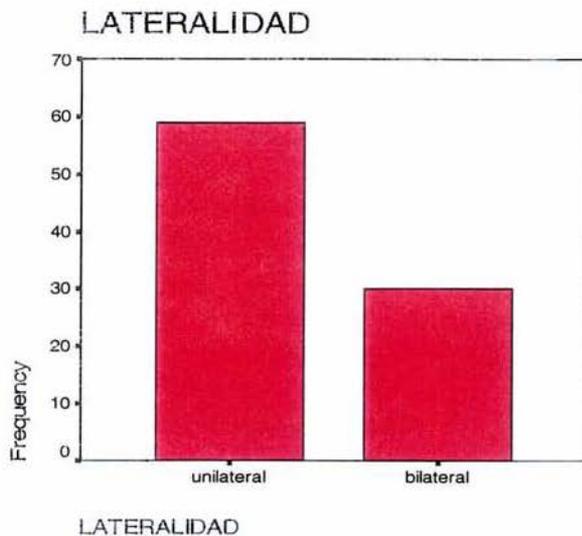
Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma que recibieron tratamiento en el Hospital Infantil de México del 1 de enero de 1997 al 31 de agosto del 2005. Se excluyeron aquellos pacientes tratados fuera de la institución y que presentaran retinoblastomas extraoculares. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la Clasificación Internacional ABC. Los datos clínicos -que incluyeron características del tumor- y tratamiento de cada paciente fueron ingresados a una base de datos a través de una página de Internet, cuyo registro y análisis se encuentra en el Servicio de Oncología Ocular del Hospital Princess Margaret de la Universidad de Toronto.

Los datos de 1,200 pacientes con Rbl de 18 centros hospitalarios en 11 países han sido ingresados en la base de datos (**Africa:** Egipto, **América:** Argentina; Canadá(2): Toronto, Calgary; EUA(4): Los Angeles, Philadelphia, Iowa, Wisconsin; Mexico. **Asia:** China (3): Beijing, Jinan, Chengdu; India (2): Bangalore, Chennai. **Europa:** Francia ; Suiza ; Finlandia; Holanda) (VER ANEXO 2).

El Hospital Infantil de México ha contribuido con los datos de 119 ojos de 89 pacientes (30 bilaterales y 59 unilaterales, 5 hereditarios). La edad promedio de diagnóstico fue de 30 meses para unilaterales ($DE \pm 18$ meses) y 17 meses para bilaterales ($DE \pm 9$ meses).

LATERALIDAD

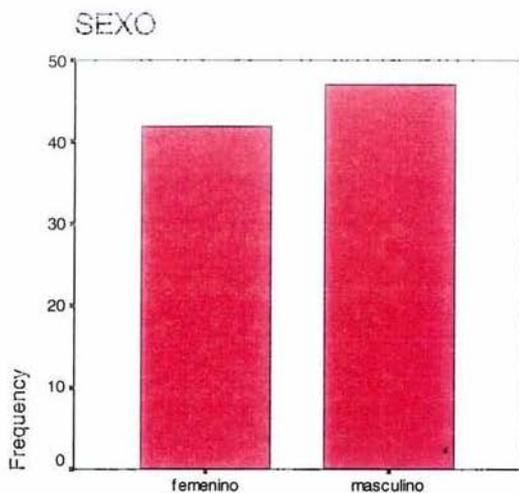
	Frecuencia	Porcentaje
UNILATERAL	59	66,3
BILATERAL	30	33,7
TOTAL	89	100,0



Se encuentro con una mínima diferencia entre sexos dentro de ellos 47% femenino y 52% masculino.

SEXO

	Frecuencia	Porcentaje
FEMENINO	42	47,2
MASCULINO	47	52,8
TOTAL	89	100,0



SEXO

Dentro de estos, en el retinoblastoma unilateral se encontró con un 52% masculino y 48% femenino y dentro del retinoblastoma bilateral se encuentra con 50% femenino y 50% masculino.

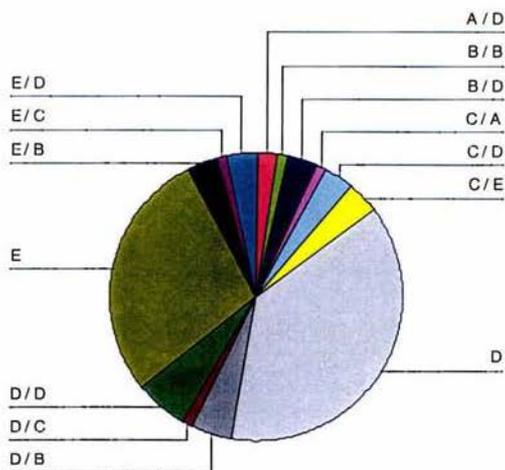
SEXO DE PACIENTES CON RB UNILATERAL



El 80% de los pacientes presentaron estadios avanzados (D y E) que requirieron de enucleación. Los estadios tempranos (A y B) se diagnosticaron siempre en pacientes con enfermedad bilateral.

CLASIFICACIÓN ABC

	Frecuencia	Porcentaje
A/D	2	2,2
B/B	1	1,1
B/D	3	3,4
C/A	1	1,1
C/D	3	3,4
C/E	3	3,4
D	34	38,2
D/B	4	4,5
D/C	1	1,1
D/D	5	5,6
E	25	28,1
E/B	3	3,4
E/C	1	1,1
E/D	3	3,4
TOTAL	89	100,0



Correspondiendo a los estadios según la clasificación ABC, y según las etapas por presentación, correspondiendo al ojo derecho/ ojo izquierdo, y la proporción con la bilateralidad, notándose un gran porcentaje únicamente de estadio D unilateral con 38.2% y E unilateral con 28.1%.

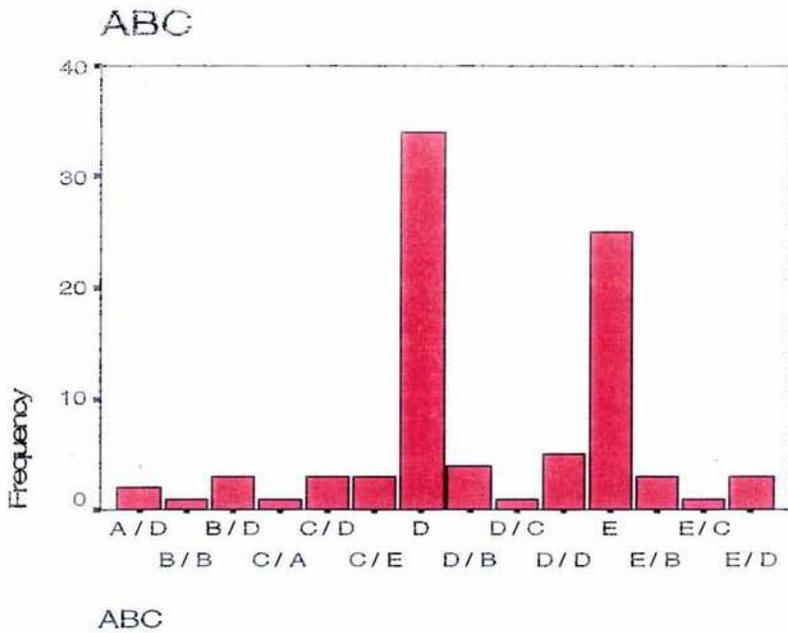
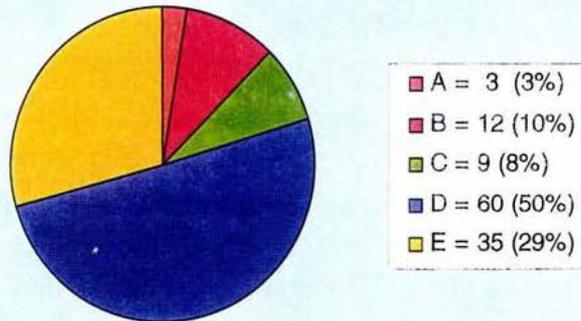


FIGURA 4. PACIENTES CON RETINOBLASTOMA INTRAOCULAR SEGÚN CLASIFICACION ABC



Dentro de la clasificación ABC se encontró con un porcentaje de 3% en estadio A, 10% en estadio B y 5% en estadio C, siendo siempre estos encontrados en retinoblastoma bilateral, y un mayor porcentaje en D con 50% y E con 29%.

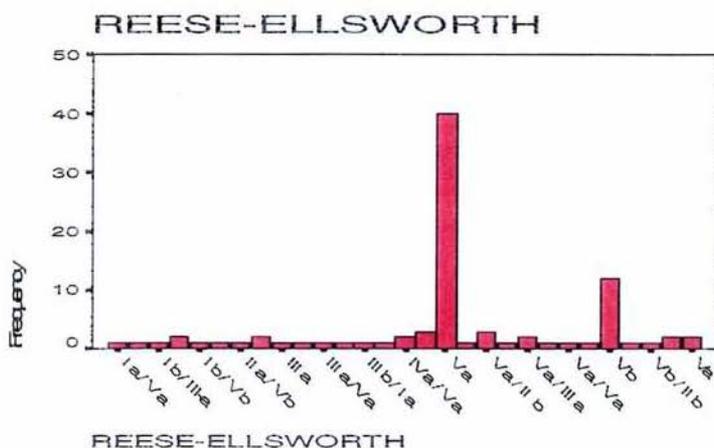
Dentro de la recolección de pacientes se encontró un porcentaje de 5 de los casos hereditarios de los 89 pacientes.

HERENCIA FAMILIAR

	Frecuencia	Porcentaje
NO	84	94,4
SI	5	5,6
TOTAL	89	100,0



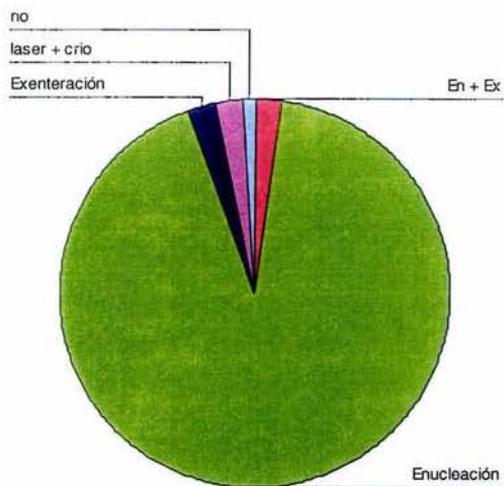
Dentro de la clasificación de Reese-Ellsworth, las etapas más avanzadas y en más porcentaje al momento del diagnóstico fueron Va y Vb comparables con los grupos D y E de la clasificación ABC.



Dentro de los tratamientos utilizados se encontró, el uso de quimioterapia, cirugía láser, crioterapia, radioterapia, y se encontró un mayor porcentaje de uso de cirugía en este caso enucleación con un 92% y además utilizando métodos como la exenteración en un 2.2%, láser y quimioterapia en un 2.2% en las etapas más avanzadas D y E, según la clasificación ABC.

CIRUGIA

	Frecuencia	Porcentaje
En + Ex	2	2,2
Enucleación	82	92,1
Exenteración	2	2,2
Láser + crioterapia	2	2,2
no	1	1,1
TOTAL	89	100,0

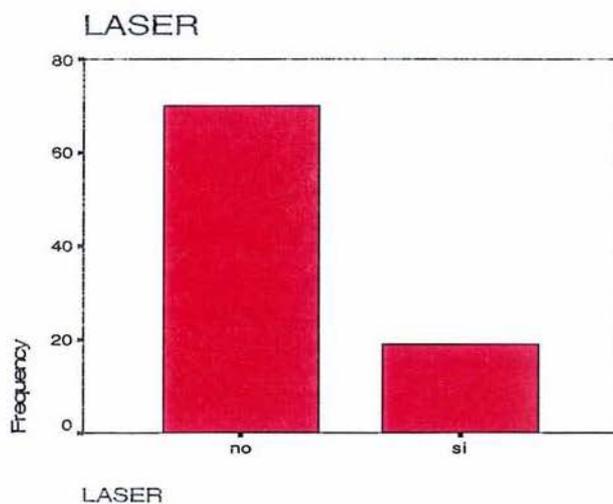


		CIRUGIA					Total
		En + Ex	Enucleación	Exenteración	Láser + crioterapia	NO	
ABC	A / D		2				2
	B / B				1		1
	B / D		3				3
	C / A				1		1
	C / D		3				3
	C / E		3				3
	D		34				34
	D / B		3			1	4
	D / C		1				1
	D / D		5				5
	E	1	22	2			25
	E / B		3				3
	E / C		1				1
	E / D	1	2				3
Total		2	82	2	2	1	89

Observándose en la etapa D con un total de 34 pacientes y 25 pacientes en la etapa E, correspondiente al 38% y 28%.

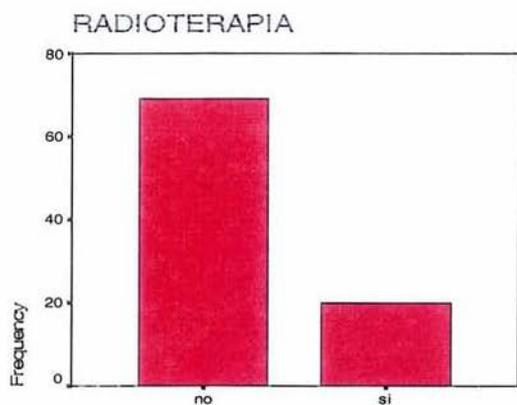
ABC		LASER		Total
		NO	SI	
	A/D		2	2
	B/B		1	1
	B/D	1	2	3
	C/A		1	1
	C/D	1	2	3
	C/E		3	3
	D	33	1	34
	D/B	2	2	4
	D/C		1	1
	D/D	4	1	5
	E	25		25
	E/B		3	3
	E/C	1		1
	E/D	3		3
Total		70	19	89

El láser se utilizó como tratamiento en etapas más tempranas: A, B o C y para el ojo menos afectado, fueron encontrados en pacientes con enfermedad bilateral.



RADIOTERAPIA

	Frecuencia	Porcentaje
NO	69	77,5
SI	20	22,5
TOTAL	89	100,0



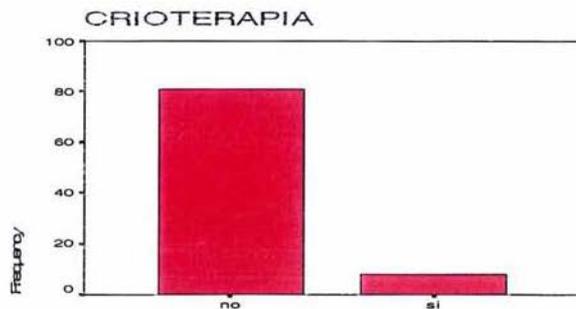
RADIOTERAPIA

Se manejo con radioterapia en 20 pacientes, un 22.5%, del total de 89 pacientes.

El tratamiento con crioterapia se utilizó en un 9 % de los casos.

CRIOterapiA

	Frecuencia	Porcentaje
NO	81	91,0
SI	8	9,0
TOTAL	89	100,0

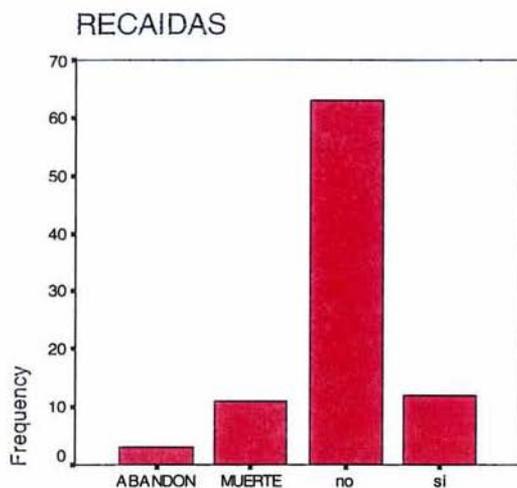


CRIOterapiA

Se analizó además las recaídas que presentaron y dentro de estas variables tomándose en cuenta el abandono al tratamiento y la mortalidad. Encontrándose con 3.4% de los pacientes con abandono al tratamiento, con 13.5% de presentar recaída y con una mortalidad de 12.4% (11 pacientes).

RECAIDAS

	Frecuencia	Porcentaje
ABANDONO	3	3,4
MUERTE	11	12,4
no	63	70,8
si	12	13,5
TOTAL	89	100,0



RECAIDAS

Se encontró mayor mortalidad en los pacientes en Rb con estadios avanzados D y E y cuando se presentaba bilateral. Con estadio E con 5.6% unilateral, E/D con un 3% bilateral.

		RECAIDAS Y MORTALIDAD		no	si	TOTAL
		ABANDONO	MUERTE			
ABC	A / D			1	1	2
	B / B				1	1
	B / D		1	2		3
	C / A			1		1
	C / D			2	1	3
	C / E	1		2		3
	D		1	32	1	34
	D / B		1	2	1	4
	D / C			1		1
	D / D			2	3	5
	E	2	5	15	3	25
	E / B		1	2		3
	E / C			1		1
	E / D		2		1	3
Total		3	11	63	12	89

VII. DISCUSIÓN.

En México, el Rb representa la segunda neoplasia sólida más frecuente en edad pediátrica. El Hospital Infantil de México, al ser un centro nacional de referencia para tratamiento de esta enfermedad, recibe aproximadamente la tercera parte de todos los casos nuevos de retinoblastoma del país ⁽³²⁾.

De acuerdo a nuestros resultados podemos observar que en comparación con la edad de diagnóstico en nuestro estudio de observo una edad de 12 a 48 meses media de 30 meses en los unilaterales y en los bilaterales de 8 a 26 meses con media de 17 meses, comparado con Goddard et al. ⁽²³⁾, en un estudio realizado en Londres en donde la edad promedio de diagnóstico en los unilaterales de 2 a 102 meses con media de 24 meses, y en los bilaterales de 2 a 37 meses con media de 9 meses. Comparado con Butros et al ⁽⁹⁾, estudio realizado en Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York la edad de presentación en los unilaterales fue de 0 a 46 meses con media de 23.3 meses y en los bilaterales de 0 a 24 meses con media de 12.8 meses. Encontrándose significativamente el diagnóstico mas temprano en los bilaterales, esto se explica por el hecho de que cuando ambos ojos están afectados, los signos de presentación aparecen de manera más temprana.

CUADRO DE COMPARACION SEGÚN EDAD Y LATERALIDAD.

	UNILATERALES	EDAD PROMEDIO	BILATERALES	EDAD PROMEDIO
LONDRES ⁽²³⁾	66%	24 meses	34%	9 meses
NEW YORK ⁽⁹⁾	72%	23.3 meses	28%	12.8 meses
MEXICO ⁽³²⁾	72%	30.6 meses	27.2%	18.8 meses
HIM	66.3%	30 meses	33.7%	17 meses

En nuestro estudio se encontró de un total de 89 pacientes, 30 casos bilaterales (33.7%) y 59 unilaterales (66.3%), comparado con Butros et al, en donde el 28 % fueron bilaterales y 72% unilaterales, con un porcentaje mayor en el diagnóstico de de los unilaterales con una edad menor al diagnóstico como se mostró anteriormente, esto comparado con países de primer mundo en donde el diagnóstico se obtiene a una menor edad, ya que los padres con mayor grado de educación que en los países en vías de desarrollo como México, son los que reconocen un signo en el diagnóstico inicial como mostrado en Butros et al, en un 77% de los casos, y es donde puede observarse que un retraso en el diagnóstico puede influir directamente con el pronóstico.

En México en un estudio anteriormente realizado Cerecedo Díaz et al ⁽¹¹⁾ se encontró que la edad de presentación en los bilaterales fue de 2 a 48 meses con media de 11 meses, y de 4 a 96 meses en los unilaterales con media de 25 meses, encontrándose 33.9% de los casos bilateral y 66.1% unilaterales, y comparado con Leal-Leal et al ⁽³²⁾, un estudio multicéntrico en donde se contempla la información de 16 centros hospitalarios realizado en México se observaron 72% unilaterales y 27.2% bilaterales, con una edad promedio de diagnóstico de 30.6 meses para los unilaterales y 18.8 meses para los bilaterales, observándose un patrón similar en los países en vías de desarrollo.

En cuanto al estadio encontrado al momento del diagnóstico inicial en nuestro estudio se encontraron cero casos con unilateral temprano, con estadios tempranos con retinoblastoma bilateral A (3%) y B (10%), comparado con Leal-Leal et al ⁽³²⁾ en donde se clasifican según la estadificación de St. Jude anteriormente mencionada encontrándose en estadios tempranos un total de 7.4%, y comparado con Shields LC et al ⁽⁴⁵⁾ en donde se clasificó según la clasificación de Reese-Ellsworth un encuentran en estadios tempranos y según su pronóstico usando quimiorreducción 21% de los casos.

En nuestro estudio en estadios avanzados: D (50%) y E (29%), el tratamiento indicado en etapas es la enucleación comparado con un porcentaje según Shields et al, de 67%, siendo menor y con una similaridad en los países desarrollados. Comparado con Goddard et al, se encontraron en etapas avanzadas un 80% y fue necesario el uso de enucleación y en el estudio multicéntrico de Leal-Leal et al, se encontró con un 87.62% en estadios avanzados y que también fue necesaria la enucleación.

Durante la 2da Reunión Nacional de Rb en México en agosto del 2004, se da la conclusión de la terapéutica establecida según el estadio, y en donde se realiza enucleación a partir del estadio D y E y en los estadios A, B y C únicamente láser y crioterapia tratando de evitar la enucleación, similar a los resultados encontrados en nuestro estudio.

**RESUMEN TERAPÉUTICO DEL PROTOCOLO NACIONAL
RTBMEX 2005
(Junio 2005)**

ESTADIO	LÁSER	CRIO	QX	QT	Rt	
CLASIFICACIÓN ABC	A	✓	✓	X	X	
	B	✓	✓	X	Neoadyuvancia (2) y evaluación. Carbo 450+VP 100x3. Hasta 6	X
	C	✓	✓	X	Neoadyuvancia (2) y evaluación. Carbo 450+VP 100x3. Hasta 6	X
	D	✓	✓	✓	Neoadyuvancia (2) y evaluación. Carbo 450+VP 100x3. Hasta 6	Posible
	E	X	X	✓	Neoadyuvancia (2) y evaluación. Carbo 450+VP 100x3. Hasta 6	Posible
OCULAR LIMITADO	X	X	✓	X	X	
COROIDES + BRAZO A	X	X	✓	Carbo 450+VP 100x3. 6 cursos	X	
COROIDES + BRAZO B	X	X	✓	Vigilancia	X	
ORBITARIO Nervio óptico negativo al corte	X	X	✓	Neoadyuvancia (2 cursos) y evaluación o 6 cursos post qx. Carbo 450+ VP 100 x 3 +VCR 1.5 mg. Total 6-8cursos	✓	
ORBITARIO Nervio óptico positivo al corte	X	X	✓	Neoadyuvancia (2 cursos) y evaluación o 6 cursos post qx. Carbo 450x1 +VP 100x3+CFA 500x2. Total 6-8	✓	
METS SNC	X	X	✓	ICE + Platino-Taxol y/o Platino Temozolamida →TMO	✓	
METS A OTROS SITIOS	X	X	✓	ICE + Platino-Taxol. 6-8 cursos	✓	

De acuerdo a las conclusiones de la 2ª Reunión del RtbMex.

Una de las mayores aportaciones de este trabajo es el hecho de ser el primer estudio multicéntrico basado en internet, en el cual servirá como marco de referencia para la realización de la clasificación internacional de Rbl. Asimismo esta clasificación será útil para establecer un tratamiento estandarizado a nivel internacional.

El Rb es una enfermedad que debe diagnosticarse en estadios tempranos para poder mejorar el pronóstico de vida y función ocular. En la actualidad, se tiene como objetivo primordial salvar el globo ocular y conservar la visión, establecer el diagnóstico mediante la evaluación del fondo de ojo bajo anestesia, neuroimágenes que permiten el diagnóstico y la estadificación certera de los casos e iniciar el tratamiento local y sistémico, con el fin de controlar el o los tumores intraoculares, disminuyendo al máximo la cirugía mutilante y los tratamientos de quimioterapia prolongados.

IX. CONCLUSIONES

Las principales aportaciones que se obtuvieron del estudio son:

- La validación de una nueva clasificación internacional que podrá correlacionar el estadio clínico inicial del paciente con el pronóstico de conservación del órgano y pronóstico de vida.
- Obtención de un sistema de clasificación que podrá utilizarse en ensayos clínicos multicéntricos, telemedicina y publicaciones.
- Colaboración en el primer estudio multicéntrico internacional cuya base de datos es generada por Internet.

El análisis de los datos de los más de mil pacientes de 18 centros internacionales proveerá la información suficiente para validar la Clasificación Internacional de Rbl El uso de una clasificación homogénea en los principales centros de referencia mundiales, no sólo mejorará la interacción entre ellos, también permitirá la homogenización del tratamiento y será un precedente para el desarrollo de futuros estudios colaborativos basados en Internet.

Los resultados del estudio multicéntrico internacional serán dados a conocer en una publicación en el año del 2006.

X.BIBLIOGRAFIA.

1. Abramsom DH, Frank ChM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998; 132:505-8.
2. Abramson DH, Kiksarli K, Ellsworth RM, Servodidio CA. Changing trends in the management of retinoblastoma: 1951-1965 vs. 1966-1980. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994; 31: 32-37.
3. Albert DM: Historic review of retinoblastoma. *Ophthalmology* 1987; 94: 654-62.
4. Atchaneeyasakul L, Murphree AL. Retinoblastoma. In Ryan SJ, ed. *Retina*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: CV Mosby Co; 2001:513-570.
5. Beck MN, Balmer A, Dessing C, et al: First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2881-7
6. Biswas J, Mani B, Shanmugam MP, et al: Retinoblastoma in adults. Report of three cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 409-14.
7. Boxrud CA, Atchaneeyasakul LO. Retinoblastoma. En: Tasman W, Jaeger EJ (Eds) *Duane's Clinical Ophthalmology on CD-ROM*. Lippincot Williams & Wilkins, MD. 2001 Edition.
8. Bravo-Ortiz JC, Mendoza-Sánchez HF, Fajardo-Gutiérrez A. Algunas Características epidemiológicas del retinoblastoma en niños residentes del Distrito Federal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:234-9.

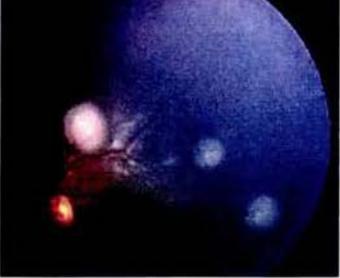
9. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: análisis of degree, cause, and potencial consequences. *Pediatrics* 2002; 109:1-5.
10. Canzano JC, Handa JT. Utility of pupillary dilation for detecting leukocoria in patients with retinoblastoma. *Pediatrics* 1999;104(4).
11. Cerecedo D, López A, Rivera M, et al. Supervivencia y aspectos clínicos del retinoblastoma. *An Pediatr* 2003; 58: 3-9
12. Chantada GL, de Davila MT, Fandino A, et al: Retinoblastoma with low risk for extraocular relapse. *Ophthalmic Genet* 1999; 20: 133-40.
13. Cowell JK: The genetics of retinoblastoma. *Br J Cancer* 1991; 63: 333-6.
14. Devesa S .The incidence of retinoblastoma.*Am J Ophthalmol* 1975;80 :263 -5.
15. DiCiommo D, Gallie BL, Bremner R: Retinoblastoma: the disease, gene and protein provide critical leads to understand cancer. *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 255-69
16. Donaldson SS, Egbert PR, Newsham I, Cavenee WK. Retinoblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p. 699-715.
17. Dudgeon J: Retinoblastoma--trends in conservative management. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 104.
18. Dudgeon J: Unilateral retinoblastoma--genetic implications. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 193.
19. Ferris FL 3rd, Chew EY: A new era for the treatment of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1412 .
20. Finger PT, Czechonska G, Demirci H, Rausen A: Chemotherapy for retinoblastoma: a current topic. *Drugs* 1999; 58: 983-96

21. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al: Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 12-7.
22. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1321.
23. Goddard AG, Kingston JE. Delay diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1320-1323.
24. Gómez R, Leal-Leal C, Rivera-Luna R, Medina-Esparza A, Martí-nez- Avalos A, et al. Los Aspectos Epidemiológicos en el retino-blastoma bilateral. *Gac Med Mex* 1995;131:527-35.
25. Grabowski EF ,Abramson DH.Intraocular and extraocular retinoblastoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1 :721 –35.
26. Hamel P, Budning AS, Heon E, Gallie BL: Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop. *J AAPOS* 2000; 4: 334-7
27. Hungerford J: Factors influencing metastasis in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1993 Sep; 77(9): 541
28. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chévez BP, Hurwitz MY. Retinoblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lip-pincott-Williams, 2002; p. 825-46.
29. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN: Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1339-43.
30. Kivela T: Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1829-37.

31. Leal-Leal C, Rivera-Luna R, Tovar-Guzmán V, et al. Risk of dying of retinoblastoma in Mexican children. *Med Pediatr Oncol* 2002;38 :211 –13.
32. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sansón A, et al. A multicentre report from the mexican retinoblastoma group. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1074-1077.
33. Lee SB, Au Eong KG, Chan TK. Eye cancer incidente in Singapore. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:767-770.
34. Murphree AL, Villablanca J, Deegan WF, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1348.
35. Pendergrass TW, Davis S: Incidence of retinoblastoma in the United States. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1204-10.
36. Perales AA, Martínez AA, López CC, et al. Retinoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000;57(Suppl):S6-S7.
37. Pochanugool L, Hathirat P, Kunavisarut S, Pairachvet V: Radiation treatment of retinoblastoma: experience in the past two decades. *J Med Assoc Thai* 1994; 77: 308-13.
38. Pratt CB .Management of malignant solid tumors in children.*Pediatr Clin North Am* 1972;19:1141 –55.
39. Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1963; 67: 164-172.
40. Ross G, Lipper EG, Abramson D, Preiser L. The development of young children with retinoblastoma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:80-3.
41. Sant M, Capocaccia R, Badioni RV. Survival for retinoblastoma in Europe. *Eur J Cancer* 2001;37:730-6.

42. Saw SM, Tan N, Lee SB, Au Eong KG, Chia KS. Incidence and survival characteristics of retinoblastoma in Singapore. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:87-93.
43. Schwartzman E, Chantada G, Fandino A, et al: Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1532-6.
44. Seregard S, Lundell G, Svedberg H, Kivelä T. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe. Advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology* 2004;111:1228-1232.
45. Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H et al. Practical Approach to management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122:729-735.
46. Shields CL, Shields JA, Needle M, et al: Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 2101-11.
47. Shields CL, Shields JA, Shah P. Retinoblastoma in older children. *Ophthalmology* 1991;98:395-9.
48. Shields JA, Shields CL, Sivalingam V. Decreasing frequency of enucleation in patients with retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 185.
49. Shields JA: Importance of early diagnosis of retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1315-6.
50. Singh AD, Shields CL, Shields JA: Prognostic factors in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37: 134-41
51. Stiller CA: Retinoblastoma and low level radiation. *BMJ* 1993; 307: 461-2.

XI. ANEXOS.

Clasificación Internacional ABC	Fotografía estándar	Reese-Elsworth
<p>Grupo A</p> <p><i>Tumores intraretinianos pequeños lejos de la foveola y nervio óptico</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores menores o iguales a 3 mm en su dimensión más grande, confinados a la retina • Tumores localizados a más de 3 mm de la foveola y 1.5 mm del nervio óptico 		<p>Ia Ib IIIa IVb</p>
<p>Grupo B</p> <p><i>Demás tumores confinados a la retina</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores confinados a la retina no pertenecientes al Grupo A • Cualquier tumor asociado a líquido subretiniano que tenga menos de 3 mm de líquido subretiniano en los bordes del tumor sin siembras subretinianas 		<p>Ia, Ib IIa, IIb IIIa IIIb IVa,b</p>
<p>Grupo C</p> <p><i>Enfermedad local con siembras subretinianas o siembras vítreas discretas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor(es) discretos • Líquido subretiniano, presente o pasado, sin siembras que involucre hasta una cuarta parte de la retina • Siembras local subretinianas, presentes ó antiguas, de menos de 3 mm del tumor • Siembras vítreas finas cercanas al tumor 		<p>IVa IVb Va Vb</p>

Clasificación Internacional ABC	Fotografía estándar	Reese- Elsworth
<p>Grupo D</p> <p><i>Enfermedad difusa con siembras vítreas o subretinianas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor(es) masivos o difusos • Líquido subretiniano, presente o antiguo sin siembras, acompañado de desprendimiento de retina parcial o total • Siembras subretinianas difusas, presentes o pasadas, que pueden incluir placas subretinianas o nódulos tumorales • Siembras difusas o masivas que pueden incluir siembras "en grasa" o masas tumorales avasculares 		IVa IVb Va Vb
<p>Grupo E</p> <p><i>Presencia de uno o más de los siguientes hallazgos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor tocando el cristalino • Glaucoma neovascular • Tumor anterior al vítreo anterior involucrando el cuerpo ciliar o segmento anterior • Retinoblastoma infiltrativo difuso • Medios opacos por hemorragia • Necrosis tumoral con celulitis orbitaria aséptica • Necrosis tumoral • Phthisis bulbi 		IVa IVb Va Vb

Dr. Marco Ramirez
 Departamento de Oftalmología
 Hospital Infantil de México
 Agosto 2004

ANEXO 2.

AFRICA: Egipto (1). AMERICA: Argentina (1); Canadá (2): Toronto, Calgary; EUA (4): Los Angeles, Philadelphia, Iowa, Wisconsin; Mexico (1). ASIA: China (3): Beijing, Jinan, Chengdu; India (2): Bangalore, Chennai. EUROPA: Francia (1); Suiza (1); Finlandia (1); Holanda (1).



ANEXO 3.

Registro de datos se realiza con un número que no permite la identificación de los pacientes.

La base de datos se encuentra en la página web:

<https://www.uhnres.utoronto.ca/rbac/rbclass/site/patient/home.php>

The screenshot shows a web browser window with the title "International Classification for Intraocular Retinoblastoma Survey - Microsoft Internet Explorer". The address bar shows the URL: <https://www.uhnres.utoronto.ca/rbac/rbclass/site/patient/home.php>. The page content includes a navigation menu on the left with items: Home, Search, New Patient, Logout, and a Help section with sub-items: Introduction, Tutorial, Configuration, Security, Classifications, and Approval Docs. The main area is titled "Search Options" and contains several search criteria: Patient Identifier, Patient Status, OD Classification, OS Classification, OD Eye Status, and OS Eye Status. Below the search options, there are links for "Search | List All Patients | Add New Patient". A table displays the results of a search, showing 90 patient(s) found. The table has six columns: IDENTIFIER, PATIENT STATUS, OD CLASS, OD STATUS, OS CLASS, and OS STATUS. The data rows show various patient statuses such as "No active disease", "Died of other causes", "Died of AB", "Died of MS", and "Active intraocular disease, ongoing treatment".

IDENTIFIER	PATIENT STATUS	OD CLASS	OD STATUS	OS CLASS	OS STATUS
6649	No active disease	Group C	No active disease	Group C	Enucleated
1480	No active disease	Group D	Enucleated	Group D	
4192	Died of other causes	Group D	Active intraocular disease, ongoing treatment	Group B	Active intraocular disease, ongoing treatment
8014	No active disease	Group D	Enucleated	Group D	Enucleated
9610	No Active Disease	Group D	Enucleated	Group D	
8179	Active intraocular disease, ongoing treatment	Group C	Active intraocular disease, ongoing treatment	Group D	Enucleated
4296	Died of AB	Group B	Active orbital disease, ongoing treatment	Group B	
3891	Died of MS	Group D	Enucleated	Group B	Enucleated
6065	Died of other causes	Group B	Active intraocular disease, ongoing treatment	Group D	Enucleated
7998	No active disease	Group D	Enucleated	Group D	Enucleated
9085	No active disease	Group D	Enucleated	Group D	
8351	No active disease	Group D	Enucleated	Group D	