

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

PROGRAMA DE PRESERVACION OCULAR EN NIÑOS CON
RETINOBLASTOMA NO AVANZADO. HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GÓMEZ

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A

DRA. CLAUDIA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS
DRA: AURORA MEDINA SANSON

ASESOR DE TESIS
DR: MARCO RAMIREZ ORTIZ



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 POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

PROGRAMA DE PRESERVACION OCULAR EN NIÑOS CON
RETINOBLASTOMA NO AVANZADO. HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GÓMEZ

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A
DRA. CLAUDIA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS

DRA. AURORA MEDINA SANSON

ASESOR DE TESIS

DR. MARCO RAMIREZ ORTIZ

DEDICATORIA

A Dios por darme la oportunidad de estar en este mundo.

A mí amada familia por su apoyo y amor incondicional en todo momento.

A los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez, por todo lo que aprendí estos años junto a ellos.

A la Dra. Aurora Medina por todas sus enseñanzas y el tiempo que dedicó a ésta tesis. Gracias.

Al Dr. Marco Ramírez por su colaboración y enseñanzas.

Al niño que ha sido para mí un ejemplo de fortaleza y ganas de vivir y que me ha privilegiado compartiendo su vida conmigo.

INDICE

DEDICATORIA.....	2
INTRODUCCION.....	3
MARCO TEORICO.....	3
Antecedentes históricos.....	3
Epidemiología.....	4
Genética y biología molecular.....	4
Consejo genético.....	6
Cuadro clínico.....	8
Diagnóstico.....	9
Sistemas de clasificación.....	13
Tratamiento.....	14
ANTECEDENTES.....	18
CUADRO 1. CLASIFICACION DE REESE-ELLSWORTH.....	21
CUADRO 2. CLASIFICACION DE MURPHREE.....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	23
JUSTIFICACION.....	24
OBJETIVOS.....	24
METODOLOGIA.....	25
CRITERIOS DE INCLUSION.....	26
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	27
PROCEDIMIENTOS.....	27
VARIABLES DE INTERES.....	28

DEFINICION OPERATIVA DE VARIABLES.....	28
ANALISIS ESTADISTICO.....	30
RESULTADOS.....	31
TABLA 1.- CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.....	41
FIGURA 1.-SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO.....	42
FIGURA 2.-SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO POR ETAPAS.....	43
DISCUSIÓN.....	44
CONCLUSIONES.....	47
REFERENCIAS.....	49

INTRODUCCION

El retinoblastoma (RB) es el tumor intraocular maligno más frecuente en niños y en la actualidad, uno de los cánceres más curables de la infancia. Su tratamiento ha cambiado gradual y significativamente durante los últimos diez años, debido a la detección cada vez más temprana de la enfermedad y al desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento como son la quimiorreducción, la termoterapia y la crioterapia, logrando tasas de supervivencia que van de 83 a 90%. Esta mejoría en la supervivencia ha contribuido a la tendencia actual de evitar la enucleación y la radioterapia externa e intentar la preservación ocular.¹

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Fue descrito desde 1597 por Petras Pawius en Holanda, pero la naturaleza de este tumor fue escasamente comprendida a lo largo de los 200 años posteriores a su descripción, en 1809 James Wardrop reconoció el tumor como una entidad específica y propuso la enucleación como medida terapéutica, pero no fue llevada a cabo hasta mediados del siglo XIX.

La introducción del oftalmoscopio en 1851 por Helmholtz permitió hacer el diagnóstico de la enfermedad en estadios más tempranos.

En el primer decenio del siglo XX Verhoeff concluyó que el tumor era derivado de tejido indiferenciado de células de la retina llamándolo retinoblastoma. El término fue adoptado por la sociedad Americana de Oftalmología en 1926.²

EPIDEMIOLOGIA

Según el SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) esta neoplasia tiene una incidencia anual de 11 casos nuevos por millón de niños menores de 5 años o de 1 en 18,000 nacidos vivos en Estados Unidos.³ En Europa se reporta una incidencia anual de 4.1 casos por millón en menores de 14 años.⁴ En México representa el segundo tumor sólido más frecuente en pediatría, sin embargo no hay datos precisos sobre la incidencia de esta neoplasia, en un

reporte reciente del grupo mexicano de retinoblastoma se reporta una incidencia de 83.3 casos nuevos por año.⁵

En el Hospital Infantil de México hasta el año 2000 ocupaba el sexto lugar en frecuencia, representando el 5% de todas las neoplasias.⁶

GENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR

El retinoblastoma es un prototipo de modelo genético en cáncer. Fue el primer gen supresor de tumores descubierto y su estudio ha permitido el entendimiento de varios tipos de cáncer. El defecto genético que portan los pacientes con RB se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13, en la región q14, en este locus se encuentra el gen del retinoblastoma (RB1), que es un gen supresor de tumores que codifica para la proteína Rb.⁷

La proteína Rb, tiene un papel en la regulación del ciclo celular al evitar o permitir la progresión entre las fases G1 y S, la forma no fosforilada de esta proteína se encuentra unida al factor de transcripción E2F durante la fase G1, permitiendo un arresto o detención del ciclo celular, La fosforilación de la proteína Rb por cinasas dependientes de ciclinas se inicia en la mitad de fase G1 permitiendo la liberación del factor de transcripción E2F, el cual es esencial para la proliferación celular permitiendo la progresión del ciclo celular de la fase G1 a S, en las células en las cuales la proteína Rb está mutada o ausente estos elementos de transcripción intracelular están disociados y promueven en forma libre y descontrolada la progresión del ciclo celular sin chequeo dando lugar a un fenotipo maligno.⁸

El RB puede presentarse en forma hereditaria y no hereditaria o esporádica. La mayoría de los casos son de tipo esporádico y la forma hereditaria se transmite, salvo pocas excepciones, en forma autosómica dominante con alta pero incompleta penetrancia. De todos los casos de RB, alrededor del 60% son no hereditarios y unilaterales, 15% son hereditarios y unilaterales y 25% son hereditarios y bilaterales. Las principales diferencias entre el retinoblastoma hereditario y el esporádico son que el primero ocurre de forma más temprana, generalmente es multicéntrico y bilateral, y presenta mayor riesgo de originar otros cánceres no oculares.⁹

En los 70's, Knudson propuso un modelo genético para explicar los casos familiares de RB, al que denominó ("two hit") o doble golpe. Este modelo establece que se requieren dos eventos mutacionales que ocasionen la pérdida funcional o estructural de ambos alelos en el locus 13q14 para iniciar la tumorigenesis. En los casos hereditarios el primer evento ocurre en la línea germinal y en los esporádicos tiene lugar en células somáticas de la retina. El segundo evento o segunda mutación, en ambos casos ocurre somáticamente antes o después del nacimiento.¹⁰

CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético debe ser parte integral del manejo del paciente con RB, ya sea unilateral o bilateral. Todos los niños con historia familiar de retinoblastoma deben ser evaluados desde el nacimiento por un oftalmólogo calificado, para permitir la detección temprana de la enfermedad e incrementar las posibilidades de curación y salvamento ocular. La recomendación actual es

realizar búsqueda de reflejo rojo en todos los recién nacidos, posteriormente cada cuatro meses hasta los cuatro años de edad.^{11, 12}

Se deben buscar mutaciones del gen Rb1 en pacientes con enfermedad unilateral Y bilateral. En los casos unilaterales se buscan en el ojo enucleado y en sangre periférica, éstas últimas para descartar mutaciones en la línea germinal. En los pacientes con tumor bilateral se puede examinar solamente la sangre periférica. Los hermanos de los pacientes con retinoblastoma también deben ser evaluados.

En ocasiones el consejo genético no es específico, pues hay familias con retinoblastoma que podrían tener un familiar con mosaicismo genético originado en una mutación embriónica. Una proporción significativa (10 a 18%) de niños con retinoblastoma tiene mosaicismo genético somático, logrando hacer el historial genético algo más complejo y contribuir a la dificultad del consejo genético.¹³

NEOPLASIAS SECUNDARIAS

Comparado con la población general los supervivientes de retinoblastoma tienen un mayor riesgo de tener una segunda neoplasia, siendo los pacientes con la forma hereditaria de la enfermedad, los que tienen el mayor riesgo, reportándose incidencias acumuladas a 50 años del diagnóstico inicial de retinoblastoma de alrededor de 51% y de 5% para la forma esporádica, este riesgo se ve favorecido en los pacientes que recibieron radioterapia como parte

de su tratamiento.¹⁴

Los tipos de neoplasia más frecuentes en estos pacientes son: osteosarcoma, sarcomas de partes blandas, melanoma y otros cánceres epiteliales como cáncer de pulmón y vejiga, mama, colon.¹⁵

En los pacientes radiados, dos tercios de los cánceres secundarios ocurren dentro del tejido radiado y un tercio fuera del campo de radiación, así mismo el riesgo de segundas neoplasias depende en gran medida de la edad en que el paciente es radiado, siendo mayor este riesgo para los pacientes menores de un año¹⁶

El instituto nacional de cáncer en Estados Unidos recomienda evitar en la medida de lo posible exponer a estos pacientes a agentes que dañen el DNA, como son la radioterapia, agentes alquilantes, tabaco y luz ultravioleta, para retrasar o disminuir el riesgo de segundas neoplasias.¹⁷

En los pacientes con la forma esporádica de la enfermedad, no existe un mayor riesgo para el desarrollo de segundas neoplasias y su riesgo existe sólo en relación al tratamiento que reciben.¹⁴

CUADRO CLINICO

Los signos y síntomas del retinoblastoma dependen del tamaño y localización del tumor dentro de la retina.

El signo más común es la leucocoria, que se define como la presencia de una mancha blanca en la pupila que ocasiona pérdida del reflejo rojo. Se manifiesta cuando el tumor es grande y se presenta en el 50 a 60% de los casos.

El segundo signo en frecuencia es el estrabismo, que se presenta como consecuencia de la disminución en la visión central por afección de la mácula, se presenta en 20 a 25% de los casos.¹⁸

En aproximadamente 6 a 10 % de los casos el retinoblastoma se manifiesta con signos inflamatorios.¹⁹

Otras características oftalmológicas que acompañan al retinoblastoma en menor frecuencia son:

- Heterocromia del iris, secundaria al cambio de coloración de esta estructura.
- Rubeosis iridis, causada por neovascularización en el iris.
- Hifema (sangre en la cámara anterior) que puede deberse al sangrado espontáneo de la rubeosis iridis.
- Glaucoma que puede presentarse secundario a neovascularización o al crecimiento del tumor dentro del ojo.²⁰

Como signos atípicos de presentación se han reportado uveítis, pseudohipopion, microftalmos, cataratas, endoftalmitis y edema corneal en

3.3% de los casos.²¹

Los tumores intraoculares no se asocian a dolor a menos que exista glaucoma o inflamación importante

DIAGNOSTICO

En más del 90% de los casos, el diagnóstico de retinoblastoma se realiza por las personas que están a cargo del cuidado de los niños.

El reconocimiento de la leucocoria a través de la exploración del reflejo rojo es la base fundamental para el diagnóstico temprano, de manera que la falta de información y entrenamiento por parte de los médicos de primer contacto para explorarlo trae como consecuencia que en países como el nuestro el diagnóstico sea tardío y por ende existan menos posibilidades de preservación ocular. La detección temprana del RB disminuye las posibilidades de enfermedad metastásica e incrementa la probabilidad de preservar el ojo afectado, por lo que está indicado de rutina hacer exploración del reflejo rojo desde el primer contacto con el niño.²²

Respecto a las implicaciones del retraso en el diagnóstico, estas se han estudiado ampliamente en países industrializados, reportándose retraso en el diagnóstico de más de 8 semanas después del primer contacto médico en 25 a 30% de los casos. Se reporta también que los pacientes con mayor riesgo de tener retraso en el diagnóstico son los niños más pequeños y aquellos que se

presentan con estrabismo más que con leucocoria. La principal implicación de un diagnóstico tardío es que incrementa el riesgo de invasión local del tumor.²³

Antes de iniciar el tratamiento se debe hacer una evaluación individualizada de cada paciente. En los pacientes que se presentan con tumores pequeños, el ultrasonido, la tomografía de orbitas y la exploración del fondo de ojo bajo anestesia son necesarios para hacer el diagnóstico y determinar la extensión de la enfermedad.

No se requieren estudios adicionales a menos que exista duda de infiltración al nervio óptico o invasión a la coroides, en estos casos se debe hacer una punción lumbar para búsqueda de células tumorales y realizar resonancia magnética cerebral para descartar metástasis en este sitio, la resonancia magnética de órbita es más útil que la tomografía para detectar la extensión del tumor dentro del nervio óptico.^{24, 25}

El aspirado de médula ósea no está indicado de rutina en estos pacientes a menos que exista sospecha de infiltración a este nivel.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Una vez establecido el diagnóstico es pertinente mencionar los diagnósticos diferenciales de esta neoplasia.

Existen tres entidades no neoplásicas que comprenden el 60% de los

pseudoretinoblastomas y deben considerarse en el diagnóstico diferencial: endoftalmitis por toxocara canis, vítreo primario persistente hiperplásico y enfermedad de Coats. Todas estas entidades pueden presentarse con desprendimiento de retina y pueden tener fibrosis retrolenticular. De ellas, la que reviste mayor dificultad para hacer diagnóstico diferencial con retinoblastoma es la enfermedad de Coats.²⁶

Otros diagnósticos diferenciales menos frecuentes incluyen retinopatía del prematuro, cataratas, coloboma ocular, disgenesia retiniana, hamartoma astrocítico y vitritis idiopática.²⁷

VÍAS DE DISEMINACIÓN

Si no es tratado, el retinoblastoma llena completamente la cavidad vítrea y destruye la arquitectura del globo ocular, diseminándose a todo el organismo por varias vías:

1.-A través del nervio óptico el tumor se disemina por las fibras nerviosas, el quiasma óptico, el espacio subaracnoideo y de ahí puede diseminarse al cerebro, líquido cefalorraquídeo y la médula espinal.

2.-La segunda vía de diseminación es la hematógena y se puede diseminar a pulmón, hueso y cerebro principalmente.

3.-La diseminación linfática ocurre en tumores que se habían extendido

anteriormente a los tejidos extraoculares. Los vasos y el tejido linfático están ausentes en la órbita y los tejidos intraoculares; solamente la conjuntiva y la piel tienen sistema linfático y es en estos sitios en donde puede haber permeación vascular linfática y diseminarse a los ganglios regionales.²⁸

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN

La extensión del tumor al momento del diagnóstico influye dramáticamente en la supervivencia y las posibilidades de preservación ocular de estos pacientes, es por esto que se han introducido diferentes clasificaciones.

Para salvamento ocular, las más utilizadas a nivel mundial son:

1.-Clasificación de Reese-Ellsworth para retinoblastoma intraocular, publicada en 1969 por Robert Ellsworth y Algernon Reese (Tabla 1). Es una clasificación que predice morbilidad ocular con radioterapia, describe 5 grupos con 2 subgrupos, la desventaja de esta clasificación es que sólo el subgrupo 5b considera siembras vítreas, tampoco considera desprendimiento de retina ni espacio subretiniano.

2.- Clasificación de St Jude (Howard-Pratt) Es una clasificación histopatológica, que no describiremos por no tener relación con el tema de la tesis que es de preservación ocular.²⁹

2.- La clasificación actualmente aceptada para predecir salvamento ocular es la de clasificación internacional para retinoblastoma intraocular o también llamada ABC (cuadro 3) descrita por el Dr. Linn Murphree que está basada en estadios anatómicos durante la evolución de la enfermedad. Esta es la clasificación que se utiliza en todos los pacientes con retinoblastoma del Hospital Infantil de México.³⁰

TRATAMIENTO

El tratamiento del retinoblastoma es complejo y requiere un equipo capacitado de oncólogos pediatras, oftalmólogos, patólogos, psicólogos, consejeros genéticos, radioterapeutas y radiólogos, los principales objetivos del tratamiento son en orden de importancia:

Primero salvar la vida del niño y segundo salvar el ojo y / o la visión.

El tratamiento debe ser individualizado a cada caso evaluando la situación global del paciente, el estadio, el tratamiento de la enfermedad metastásica, el riesgo que pueda tener el niño de segundas neoplasias, la lateralidad de la enfermedad, tamaño y localización del tumor y pronóstico visual.

Hay varias opciones médicas y quirúrgicas para el tratamiento del retinoblastoma, entre las que se incluyen: enucleación, radioterapia externa, placas de radioterapia, fotocoagulación con láser, crioterapia, quimioterapia, quimioterapia intravenosa, termoterapia, quimioterapia

sistémica para posible enfermedad metastásica y exenteración orbitaria

ENUCLEACIÓN.

Continúa siendo el tratamiento de elección para el retinoblastoma avanzado, es decir aquellos tumores que ocupan más del 50% de la cavidad vítrea y que invaden o no el nervio óptico, la coroides, que tienen glaucoma secundario, o invasión a la cámara anterior.³¹

RADIOTERAPIA EXTERNA

El retinoblastoma es generalmente un tumor radiosensible, y esta modalidad terapéutica se utiliza para tratar el retinoblastoma avanzado particularmente cuando tiene siembras vítreas difusas, cuando se utiliza radioterapia el porcentaje de salvamento ocular depende del estadio de Reese-Ellsworth, la recurrencia del retinoblastoma después de la radioterapia externa continúa siendo un problema y puede desarrollarse dentro del primero al cuarto año después del tratamiento. La recurrencia del tumor también se ha visto relacionada con el estadio de la enfermedad y el tamaño del tumor al momento del tratamiento. En cuanto a los resultados visuales después de radioterapia externa poco es lo que se ha escrito, la radioterapia daña la retina, el nervio óptico y puede inducir segundas neoplasias en el campo radiado.³²

PLACAS EPIESCLERALES

Las placas de radioterapia son una forma de braquiterapia en la cual un

implante radioactivo es colocado en la esclera sobre la base de un retinoblastoma con el intento de radiar el tumor de manera focal a través de la esclera; el uso de la placa de radioterapia esta limitado a tumores de menos de 16mm en la base y 8mm de espesor.

La placa episcleral puede ser usada como tratamiento primario o secundario, en 70% de los casos es usada como un tratamiento secundario de salvamento ocular después de falla del tratamiento inicial (quimio o radioterapia), en total hay casi un 90% de control del tumor con una aplicación de placa de radioterapia.

Los resultados visuales de los pacientes varían con el tamaño y localización del tumor, así como con la toxicidad asociada a radiación, la cual puede incluir retinopatía, papilitis , cataratas, ojo seco y otras secuelas o complicaciones a largo plazo entre las que se incluyen: segundas neoplasias en el área radiada, asimetría del crecimiento facial. La retinopatía se manifiesta clínicamente hasta 18 meses después de la radioterapia y estas complicaciones son mas intensas en los niños que recibieron quimioterapia sistémica. Los resultados visuales positivos se han reportado en 62% de los pacientes con agudeza visual de 20/20 a 20/30 en más de la mitad de los casos. ³³.

FOTOCOAGULACIÓN CON LÁSER

La fotocoagulación con láser usando láser argon, diodo láser o xenón pueden ser utilizados para el tratamiento de retinoblastomas posteriores pequeños de

menos de 4.5mm de base y 2.5mm de espesor, el tratamiento está dirigido a delimitar el tumor y específicamente a coagular todos los vasos sanguíneos que lo nutran.

Con esta modalidad se puede controlar la enfermedad hasta en un 70% de los casos y las recurrencias pueden ser tratadas con placas de radioterapia, las complicaciones por éste tipo de tratamiento incluyen: desprendimiento de retina, oclusión de la arteria retiniana, tracción retiniana y fibrosis pre retinal.³⁴

CRIOTERAPIA

La crioterapia es útil para el manejo de tumores periféricos pequeños y ecuatoriales y es más útil si el tumor mide 3.5mm o menos de diámetro y 2mm o menos de espesor, la destrucción del tumor usualmente se alcanza con una o 2 sesiones de crioterapia que se administran con intervalos de un mes, las complicaciones de la crioterapia incluyen desprendimiento de retina, fibrosis pre retiniana.³⁵

TERMOQUIMIOTERAPIA.

Se le llama así a la modalidad terapéutica que combina la administración de quimioterapia con la aplicación de diodo láser para producir un incremento selectivo de la temperatura en el tumor con la intención de evitar efectos adversos en el tejido circundante normal y favorecer el efecto citotóxico de agentes quimioterapéuticos principalmente los análogos del platino. Su

efectividad se ha demostrado en tumores de menos de 4mm con complicaciones relacionadas al tratamiento de menos del 9% de los ojos tratados.³⁶

QUIMIOREDUCCION.

Consiste en la administración de quimioterapia sistémica, con los fármacos que han demostrado su efectividad en el manejo de ésta neoplasia (vincristina, etopósido, carboplatino, ciclofosfamida) con el objetivo de reducir el tamaño del tumor para posteriormente consolidar el tratamiento con terapia local con crioterapia o administración de láser.³⁷

ANTEDECENTES

PRESERVACIÓN OCULAR

El tratamiento del retinoblastoma ha cambiado gradualmente durante los pasados 10 años, en 1970 uno de cada cinco pacientes se diagnosticaba con retinoblastoma bilateral sufriendo la eventual pérdida de ambos ojos, la piedra angular del tratamiento inicial fueron por muchos años la enucleación y la radioterapia externa, con supervivencias reportadas del 13 al 20% a 2 años.³⁸

El advenimiento de nuevos métodos de diagnóstico y el conocimiento cada vez mejor de la enfermedad, permitieron un diagnóstico cada vez más temprano que obligó a buscar estrategias terapéuticas que evitaran la enucleación y el empleo de la radioterapia. Otro hecho que marcó el cambio en el tratamiento del retinoblastoma fue el conocimiento del riesgo de segundas neoplasias en los pacientes que recibieron radioterapia a principios de 1990, como consecuencia de estas secuelas a largo plazo se buscaron nuevas estrategias para el retinoblastoma bilateral, las alternativas incluyeron la intensificación del tratamiento local con modalidades terapéuticas como son la crioterapia, la coagulación con láser y la braquiterapia.³⁹

Los resultados obtenidos con estas modalidades terapéuticas permitieron la posibilidad de preservación ocular, en Estados Unidos actualmente se reporta que aproximadamente el 95% de los niños con retinoblastoma son curados con las técnicas actuales de tratamiento, con una nueva tendencia a evitar la enucleación y el uso de radioterapia externa. Sin embargo estas modalidades terapéuticas no han sido completamente reemplazadas; ya que la enucleación continúa utilizándose en casos de enfermedad avanzada, cuando invade el nervio óptico, la coroides o la órbita. La radioterapia externa sigue siendo parte medular del tratamiento también en enfermedad avanzada, cuando existen siembras vítreas o cuando fallan otras modalidades terapéuticas y es prioridad la conservación de la visión.⁴⁰

Uno de los avances más recientes en el manejo de esta neoplasia es el uso de quimioterapia intravenosa para reducción del tumor, que es una técnica de

quimioterapia neoadyuvante llamada “quimiorreducción”, la cual es seguida por una fase de consolidación con tratamiento local, ya sea termoterapia, crioterapia o braquiterapia, reportándose control del tumor hasta en 87% de las lesiones.⁴¹

El Hospital Infantil de México ha adquirido en los últimos años los recursos necesarios para el tratamiento óptimo del Retinoblastoma. En el año 2002 un oftalmólogo del hospital tuvo un entrenamiento en el Children’s Hospital de Los Angeles con el Dr. Linn A. Murphee, oftalmólogo experto en retinoblastoma. En el año 2001, gracias a la donación de la Sra. Cassandra Khoo a través de la *Fundación Retinoblastoma Internacional* de Los Angeles California, el Servicio de Oftalmología adquirió un equipo de láser de diodo verde, con los que se mejoró el control local de tumores pequeños y se introdujo la modalidad de termo quimioterapia.

En 2003, se adquirió un nuevo equipo de crioterapia por donativo de uno de los pacientes con retinoblastoma y en este mismo año, con recursos de la *Fundación Río Arronte* y de la *Fundación Retinoblastoma Internacional*, se adquirió una RETCAM-120 recurso que permite una evaluación más objetiva de la respuesta a tratamiento y un manejo individualizado de los pacientes. Todo lo anterior ha hecho posible en nuestro hospital la preservación ocular de tumores no avanzados, unilaterales y bilaterales.

CUADRO 1. Clasificación de Reese-Ellsworth para retinoblastoma ocular

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR
Grupo I. Muy favorable	a.-Tumor solitario menor de 4 *discos de diámetro en o detrás del ecuador. b.-Tumores múltiples, ninguno mayor de 4 discos de diámetro, todos en o detrás del ecuador
Grupo II. Favorable	a.-Tumor solitario, 4-10 discos de diámetro, en o detrás del ecuador b.-Tumores múltiples, 4-10 discos de diámetro en o detrás del ecuador.
Grupo III. Dudoso	a.-Cualquier lesión anterior al ecuador b.-tumores solitarios mayores de 10 discos de diámetro, detrás del ecuador
Grupo IV. Desfavorable	a.-Tumores múltiples, algunos mayores de 10 discos de diámetro b.-Cualquier lesión que se extiende anteriormente en la ora serrata
Grupo V. Pésimo	a.-Tumores que afectan más de la mitad de la retina. b.-Siembras en vítreo
*un disco de diámetro es igual a 1.6mm	

Cuadro 2. Clasificación de Murphree o clasificación internacional para retinoblastoma intraocular

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR
Grupo A. Tumores intra retinianos pequeños lejos de la fovea y la papila	Todos los tumores son de 3mm o menores confinados a la retina y localizados a 3mm de la fovea y 1.5mm del nervio óptico.
Grupo B. Tumores intra retinianos que no sean del grupo A	Todos los tumores son de menos de 3mm sin siembras subretinianas y sin desprendimiento de retina.
Grupo C. Enfermedad local discreta con mínimas siembras sub retinianas o vítreas	El tumor ocupa aproximadamente una cuarta parte de la retina.
Grupo D. Enfermedad difusa con significativas siembras vítreas o subretinianas.	El tumor puede ser masivo o difuso
Grupo E. Presencia de una o más de las siguientes características.	<p>Tumor anterior al vítreo que involucra los cuerpos ciliares o que se encuentra anterior al segmento.</p> <p>Glaucoma neovascular</p> <p>Tumor infiltrativo difuso</p> <p>Hemorragia intraocular masiva, celulitis orbitaria aséptica.</p>

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

En México, el retinoblastoma representa el segundo tumor sólido maligno más frecuente en pediatría, en nuestro hospital ocupa el sexto lugar en frecuencia. Es en la actualidad uno de los cánceres más curables en la infancia, con porcentajes de supervivencia cercanos al 95% a 5 años. El pronóstico tanto para la vida como para la visión en estos pacientes ha mejorado significativamente lo cual ha obligado a nivel mundial, ya no sólo a evitar la muerte por enfermedad metastásica, sino a tratar de preservar la visión y/o el globo ocular en estos pacientes.

En nuestro país la enucleación sigue siendo el tratamiento primario en la mayoría de los casos debido a las condiciones del tumor al momento del diagnóstico, sin embargo hay cada vez un número mayor de casos diagnosticados en estadios tempranos para los que debe intentarse la preservación ocular con las técnicas actuales de tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los resultados obtenidos en el Programa de Preservación ocular de Retinoblastoma no avanzado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Las modificaciones en el tratamiento del retinoblastoma han permitido mejorar las posibilidades de supervivencia en estos pacientes, siendo a la fecha una de las neoplasias que tiene mayores tasas de curación a nivel mundial.

Parte del tratamiento exitoso en estos pacientes incluye la preservación ocular. A partir de la introducción en nuestro hospital, de nuevas y mejores estrategias para el tratamiento de esta neoplasia, a principios de esta década, el número de ojos preservados ha incrementado notablemente. El desarrollo del programa de salvamento ocular es un avance en el tratamiento del cáncer dentro del Hospital Infantil de México y es fundamental conocer los resultados hasta ahora obtenidos.

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer los resultados del programa de Salvamento Ocular en el Hospital Infantil de México en pacientes con retinoblastoma no avanzado

ESPECÍFICOS

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes que entran al programa de salvamento ocular
- Determinar el número y proporción de casos de retinoblastoma que son

candidatos a entrar a un programa de preservación ocular.

- Calcular el porcentaje de preservación ocular alcanzado.
- Evaluar quimiosensibilidad calculando los porcentajes de respuesta a la quimioterapia después de dos ciclos (antes de iniciar tratamiento con láser o crioterapia)
- Evaluar respuesta al tratamiento combinado (quimioterapia + láser y/o crioterapia).
- Determinar la frecuencia y causa de falla en preservación ocular
- Calcular la frecuencia de recaída local, regional o sistémica, tratando de establecer los factores que influyeron para que ésta ocurriera.
- Determinar la toxicidad del esquema empleado en base a los criterios de la OMS.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, no comparativo.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Retinoblastoma no avanzado.

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes pediátricos con retinoblastoma que cumplan criterios de preservación

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes con Retinoblastoma no avanzado tratados en el Hospital Infantil de México de octubre del 2003 a febrero 2006.

FUENTES PARA LA OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Expedientes clínicos de pacientes con retinoblastoma diagnosticados entre octubre de 2003 y febrero de 2006 en el del Hospital Infantil de México Federico Gómez, así como del archivo de fotografías de Retcam-120 de los pacientes que fueron candidatos a entrar al programa de preservación ocular.

INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

La recolección de datos se hará en una hoja de captura del programa SPSS versión 10

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Edad menor a 18 años
- Cualquier género
- Diagnóstico clínico de retinoblastoma o histopatológico cuando se haya enucleado el otro ojo
- Grupos A, B y C de la clasificación internacional ABC
- Tumor que ocupe menos de la tercera parte de la cavidad vítrea
- Los casos de retinoblastoma bilateral, donde ambos ojos están afectados en más del 30% pero en menos de dos terceras partes de la cavidad vítrea, se incluyen en el programa para intentar preservar el ojo menos afectado.
- Ausencia de siembras vítreas
- Sin evidencia tomográfica ni por resonancia magnética de invasión al nervio óptico.
- Visión conservada
- No debe existir desprendimiento total de retina
- Con o sin tratamiento previo, siempre y cuando reúnan los criterios anteriores

Criterios de Exclusión

- Expediente incompleto
- Abandono de tratamiento por causa diferente a progresión de la

neoplasia.

PROCEDIMIENTOS

Medición en imágenes de RETCAM-120 del tumor más grande en dos dimensiones para calcular el porcentaje de respuesta después del segundo ciclo de quimioterapia (quimiosensibilidad *in vivo*).

VARIABLES DE INTERÉS

- Estadio de acuerdo al sistema de Murphree
- Quimiorreducción después de dos ciclos
- Respuesta a la terapia combinada
- Preservación ocular
- Recaída
- Toxicidad por quimioterapia
- Supervivencia libre de evento
- Supervivencia Global

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

- Edad: Variable numérica continua expresada en años
- Género: Variable dicotómica con los siguientes valores: 1= femenino, 2= masculino
- Lateralidad: Variable dicotómica con los siguientes valores: 1= unilateral,

2= bilateral

- Estadio no avanzado: Tumores con estadios A, B o C de Murphree
- Estadio avanzado: Tumores con estadios D, E o F, o con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.
- Tratamiento: Radioterapia, quimioterapia, fotocoagulación láser, crioterapia y cirugía.
- Respuesta a tratamiento (terapia combinada): Se utilizarán los criterios internacionales de respuesta:
 1. Respuesta completa: Es la desaparición de todas las lesiones tumorales activas previamente existentes, que incluye la no aparición de lesiones nuevas durante el tratamiento. Las lesiones activas se manifiestan como tumor residual con apariencia clínica en “carne de pescado” con o sin calcificación del tumor.
 2. Respuesta parcial: Es la reducción del 50 al 90% del tamaño del tumor primario, sin aparición de nuevos tumores.
 3. Progresión de la enfermedad: Es el incremento en tamaño de las lesiones ya existentes en más del 25%, o la aparición de lesiones nuevas.
 4. Lesiones de novo: Se define como la aparición de tumores en áreas previamente sanas de la retina.
 5. Recaída: Es la reaparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad después de haberse logrado respuesta completa.
 6. Enfermedad refractaria: Es la falta de respuesta de las manifestaciones clínicas de la enfermedad al tratamiento establecido.

- Quimiosensibilidad: es medida como la respuesta a Quimioterapia después de 2 ciclos, constituye una prueba de respuesta a quimioterapia *in vivo*, se medirá el tamaño del tumor más grande en dos dimensiones al diagnóstico y posterior a la administración de dos ciclos de quimioterapia.
- Preservación ocular: Se define como la conservación del globo ocular y / o la visión al final del tratamiento planeado.
- Toxicidad por quimioterapia: Se clasificará la toxicidad de acuerdo a los criterios de la OMS
- Supervivencia libre de evento: tiempo transcurrido del diagnóstico a la aparición de nuevas lesiones, progresión de lesiones previas o cualquier otra condición que haya impedido la preservación (complicaciones quirúrgicas, abandono por progresión, etc).
- Supervivencia global: Variable numérica continua expresada en unidades de tiempo. Se empieza a contar el tiempo desde el momento de diagnóstico hasta la muerte o pérdida del paciente por abandono.

LIMITES DEL ESTUDIO.

Como todo estudio retrospectivo, este trabajo está limitado a la disposición de los datos incluidos en los expedientes clínicos.

El tiempo de seguimiento es corto por lo que los resultados a largo plazo no podrán ser evaluados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos generados se realizará estadística descriptiva calculando frecuencias y porcentajes, medidas de dispersión y tendencia central. El análisis de supervivencia se hará con el método de Kaplan y Meier.

RESULTADOS

Características de los Pacientes

Durante el periodo de 28 meses analizado, se trataron en nuestro hospital 62 casos de RB, de los cuales, 21 pacientes cumplían criterios para salvamento en al menos un ojo e ingresaron al programa de preservación ocular (PPO). De los ojos que entraron a preservación, 8 tenían una etapa intermedia (C), pero ingresaron al PPO debido a que se trataba de ojo único. Cinco pacientes ingresaron para salvamento de ambos ojos, conformando finalmente un grupo de 26 ojos.

Tres casos habían ingresado al programa por tener ojo único, a pesar de no cumplir criterios, y en ninguno de ellos se logró salvamento, por lo que fueron eliminados de este estudio.

De los 21 pacientes, 12 fueron masculinos y 9 femeninos, (relación M : F de 1.3:1), la edad media al diagnóstico fue de 13.9 meses (rango de 1 a 44) siendo menor (6 meses) para los pacientes con antecedente familiar.

Cinco de estos 21 pacientes tenían antecedentes familiares de retinoblastoma, de ellos en 4 el diagnóstico se estableció en forma temprana por búsqueda intencionada.

Todos los pacientes que ingresaron al PPO tuvieron tumores bilaterales, uno de ellos metacrónico.

El promedio de tumores en los ojos en que se intentó salvamento fue de 2 con rango de 1 a 5.

En 16 de los 21 casos, uno de los ojos tenía estadio avanzado por lo que la enucleación fue necesaria al ingreso y en dos este procedimiento quirúrgico se realizó posteriormente por progresión. El ojo más afectado (enucleado) en estos 16 casos fue el derecho en 9 y el izquierdo en 7.

Diagnóstico

En todos los casos, los ojos fueron estudiados por oftalmoscopia directa capturando las imágenes con RETCAM-120.

El diagnóstico se estableció sólo clínicamente en los 4 casos con RB bilateral que preservaron ambos ojos y se hizo diagnóstico histopatológico en el resto (dado que fue necesaria la enucleación del ojo más afectado

Estadificación

El sistema de estadificación empleado para los ojos que ingresaron al programa de salvamento, fue en todos los casos, el sistema ABC, diseñado por el Dr. Linn Murphree.³⁰ En donde de los 26 ojos, 8 correspondieron al grupo A, 10 al B y 8 al grupo C.

En todos los casos se realizó además tomografía de cráneo y órbitas para descartar invasión al nervio óptico y al sistema nervioso central. En 12 pacientes se realizó biopsia y aspirado de médula ósea para descartar infiltración neoplásica. A partir del año 2005 se eliminó la toma rutinaria de aspirado y biopsia de MO y de LCR en aquellos pacientes con etapas oculares

Tratamiento

Todos los pacientes recibían dos ciclos de quimioterapia y 3 semanas después del segundo ciclo se ingresaban para la aplicación de láser (termoquimioterapia) o crioterapia. Los ciclos subsecuentes de quimioterapia + láser y / o crioterapia se administraron cada 21 días o hasta obtener recuperación hematológica.

La paciente con el tumor metacrónico ha recibido solamente tratamiento local con láser y crioterapia (paciente 18)

Quimioterapia

Veinte de los 21 pacientes recibieron quimioterapia desde el diagnóstico. Durante este tiempo se encontraron dos esquemas de quimioterapia.

Esquema 1.-Lo recibieron tres pacientes y consistía de una combinación de ciclofosfamida 2000 mg /m² (día 1), carboplatino 350 mg /m² (días 1 y 2), y etopósido 100 mg /m² (días 1, 2 y 3). En dos de estos casos las dosis altas

formaban parte del esquema de tratamiento vigente para retinoblastomas bilaterales o avanzados (empleado hasta antes del 2004) y en un caso se emplearon debido a que el ojo enucleado correspondía a una etapa III.

Esquema 2.- Lo recibieron los 18 pacientes restantes, tratados del 2004 a febrero del 2006 y consistía de carboplatino 300mg/m² (días 1 y 2), y etopósido 100mg/m² (días 1, 2 y 3), para las etapas A y B, agregando ciclofosfamida a 300mg/m² x 3 días en etapas C o cuando no se obtenía control. A partir de enero de 2005 se sustituyó etopósido por vincristina para disminuir el riesgo de segundas neoplasias.

Los pacientes recibieron 6 ciclos de quimioterapia en promedio con un rango de 4 a 10 ciclos, el mayor número fue para los casos de respuesta parcial.

Láser

En todos los ojos que ingresaron al programa, con excepción de un caso la primera sesión de láser se dio en forma casi simultánea al tercer ciclo de quimioterapia y las siguientes se aplicaban cada 21 días después de cada ciclo. Sólo en una paciente que había sido tratada inicialmente con crioterapia, se aplicó después del 4º ciclo. En promedio se administraron 6.2 sesiones para las etapas A, 6.5 para etapas B y 5.7 en etapas C.

Crioterapia

Diecinueve de los 26 ojos tratados recibieron crioterapia para tumores periféricos, En un caso se aplicó desde el diagnóstico debido al tamaño del tumor y los 16 restantes la recibieron después del 3er ciclo de quimioterapia. El promedio de sesiones fue de 1.2 por paciente, con rango de 1 a 9, este número de sesiones varió también acuerdo con la respuesta en cada caso.

Radioterapia

Sólo una paciente con ojo único recibió radiación al ojo preservado, la dosis fue de 45 Gy a la órbita.

Respuesta a Tratamiento

En 20 de los 21 pacientes se evaluó la respuesta después del segundo ciclo de quimioterapia, y en uno después del tercero. Posteriormente la exploración de fondo de ojo se hizo con cada aplicación de láser o crioterapia mediante oftalmoscopia directa y toma de imágenes de RETCAM-120.

La respuesta a quimioterapia después del segundo ciclo para los pacientes del grupo A fue en promedio de 38% con rangos de 20 a 65%, para los pacientes de grupo B de 44% con rangos de 4 a 70%, en los del grupo C el promedio de respuesta fue del 71.8% con rangos de 48 a 90%. Las mejores respuestas después del 2º ciclo se obtuvieron en pacientes del grupo C.

Ningún paciente mostró respuesta completa después de dos ciclos de quimioterapia. Con terapia combinada, 8 pacientes presentaron desaparición de todas las lesiones, 16 respuesta parcial y aun continúan en tratamiento con láser y / o crioterapia.

Se presentó progresión en 5 casos, de los cuales 4 correspondían al grupo C y uno al grupo B. Esta última paciente (paciente 7) recibió sólo crioterapia como tratamiento primario, presentando crecimiento del tumor después de la quinta sesión, por lo que se agregó quimioterapia, con el esquema 2 (sin ciclofosfamida), a lo que mostró una respuesta del 70% después del 2º ciclo y completa después del 3º, hasta el momento conserva la visión y aun se encuentra en tratamiento.

En los otros 4 casos con etapa C que progresaron, los tumores eran mayores a 10mm de diámetro, en ellos se había observado una buena respuesta inicial, sin remisión completa y presentaron crecimiento del tumor en un tiempo promedio de 12.2 meses (rango 7 a 22). Uno de los ojos (paciente 6) se rescató, con radioterapia, actualmente se encuentra sin actividad tumoral, en un seguimiento de 5 meses después de controlado el tumor. En otro caso (paciente 15), que había recibido 6 ciclos del esquema 2 (con ciclofosfamida) tuvo reducción inicial del 89%, pero nunca respuesta completa, el tumor residual se manejo con crioterapia y láser mostrando enfermedad estable por 17 meses, posteriormente progresó y se reinició quimioterapia con el esquema 2, actualmente en tratamiento. Los últimos dos pacientes no respondieron a la

administración del mismo esquema de quimioterapia y requirieron enucleación (pacientes 2 y 4).

Se encontró tumor metacrónico en una paciente, inicialmente catalogada como grupo D cuyo ojo se enucleó, catalogándose como etapa IId de Howard Pratt, por lo que se le dieron 4 ciclos de quimioterapia con el esquema 2. A los 15 meses del diagnóstico presentó un nuevo tumor en el ojo contralateral, actualmente en tratamiento con láser y crioterapia (paciente 18).

Preservación Ocular

Al momento del análisis, se habían preservado 24 (92%) de los 26 ojos que ingresaron al PPO.

En 18 (100%) de los pacientes con grupos A y B se logró el salvamento ocular. De los pacientes clasificados como grupo C se logró el salvamento ocular en 6 de los 8 casos (75%), sin embargo dos se encuentran en tratamiento por antecedente de progresión.

En los dos casos en los que no se consiguió la preservación ocular las enucleaciones fueron debidas a progresión. El primer caso correspondió a un paciente del sexo masculino con RB etapa C en el ojo derecho y etapa A en el izquierdo, que ingresó para preservación de ambos ojos, sin embargo, después del quinto ciclo de quimioterapia con el esquema 2, presentó nuevos y múltiples

tumores en el ojo derecho, que no respondieron a la intensificación del tratamiento con ciclofosfamida y vincristina por lo que se decidió la enucleación.

El segundo ojo enucleado también correspondió a una etapa C, el primer ojo correspondía a un estadio avanzado y se enucleó desde el diagnóstico. La paciente recibió 6 ciclos de quimioterapia con esquema 2 y tratamiento local con láser y crioterapia; a los 7 meses del diagnóstico y posterior al sexto ciclo de quimioterapia presentó crecimiento de 200% en el tamaño del tumor. Los padres de la paciente no aceptaron tratamiento con radioterapia externa motivo por el que se decidió la enucleación.

Resultado Visual

En los 21 pacientes con ojos preservados, el resultado se evaluó únicamente en términos de presencia o ausencia de visión, la cual se conservó en 20 pacientes, y en un caso sólo se conservó el globo ocular, sin lograr preservar la visión sin agudeza visual por causa distinta a progresión. Cuatro casos (19%), conservan la visión en ambos ojos.

Toxicidad

En los 21 pacientes que recibieron quimioterapia, la toxicidad fue diferente para

cada esquema:

Esquema 1.- Se trataron tres pacientes, quienes recibieron un total de 20 ciclos, promedio de 6.6 por paciente (6 a 8) ciclos. Todos los pacientes presentaron toxicidad hematológica grado III de la OMS en ocho (40%) de los 20 ciclos administrados a estos pacientes. Se registraron un total de 8 eventos de neutropenia y fiebre con un promedio de 2.3 por paciente

Esquema 2.- Con este esquema se trataron 18 pacientes, quienes recibieron un total de 109 ciclos, promedio 6 por paciente. Seis de estos casos presentaron toxicidad hematológica grado III de la OMS en 4 (3.6 %) de los 109 ciclos administrados. Se requirió transfusión de hemoderivados en dos pacientes. Se registraron un total de 4 eventos de neutropenia y fiebre. Dos pacientes presentaron colitis neutropénica sin ameritar tratamiento quirúrgico y en un caso se diagnosticó íleo por vincristina. En los nueve pacientes restantes (50%) no se documentó ningún tipo de toxicidad.

No se presentaron eventos de sepsis y no se documentaron muertes por toxicidad ni por otra causa, por lo que la supervivencia global es del 100%.

La supervivencia libre de evento en los 26 ojos que ingresaron al PPO fue del 79.36% (Figura 1), definiendo evento como progresión o enucleación.

Cuando se analizó por grupos de la clasificación de Murphree, la supervivencia

libre de evento para los grupos A y B fue del 100% y para el grupo C del 75% (Figura 2). Diferencia que no fue estadísticamente significativa ($p= 0.22$).

De los 26 ojos analizados 16 continúan en tratamiento con láser y / o crioterapia por tumores residuales.

Tabla1.-Características demográficas de los pacientes que ingresaron al programa

Paciente	Edad (meses)	Sexo	Grupo	%respuesta a QT	Tratamiento	Estado actual
1	5	F	A	35	QT+L+C	PCE
			A	31	QT+L+C	PCE
2	3	M	C	80	QT+L+C	E
			A	20	QT+L+C	PCE
3	2	F	B	56	QT+L+C	PSE
4	2	F	C	48	QT+L	E
5	4	M	A	42	QT+L	PCE
6	44	F	C	60	QT+L+C+RT	PSE
7	23	F	B	70	C+QT+L	PCE
8	21	M	B	46	QT+L+C	PCE
9	3	M	B	32	QT+L+C	PCE
10	31	M	B	14	QT+L+C	PCE
11	16	M	B	4	QT+L	PCE
			C	53	QT+L+C	PCE
12	7	M	A	39	QT+L+C	PSE
13	5	M	C	90	QT+L+C	PSE
			A	35	QT+L+C	PSE
14	22	M	C	80	QT+L+C	PSE
15	9	F	C	89	QT+L+C	PCE
16	1	M	A	65	QT+L	PCE
			B	61	QT+L	PCE
17	12	F	B	50	QT+L	PCE
18	23	F	A	C	C+L	PSE
19	35	M	C	75	QT+L+C	PCE
20	14	M	B	45	QT+L+C	PCE
21	10	F	B	65	QT+L+C	PSE

M= masculino, F= femenino, QT=quimioterapia, L=láser, C=crioterapia, PCE=preservado con enfermedad, PSE=preservado sin enfermedad, E=enucleado

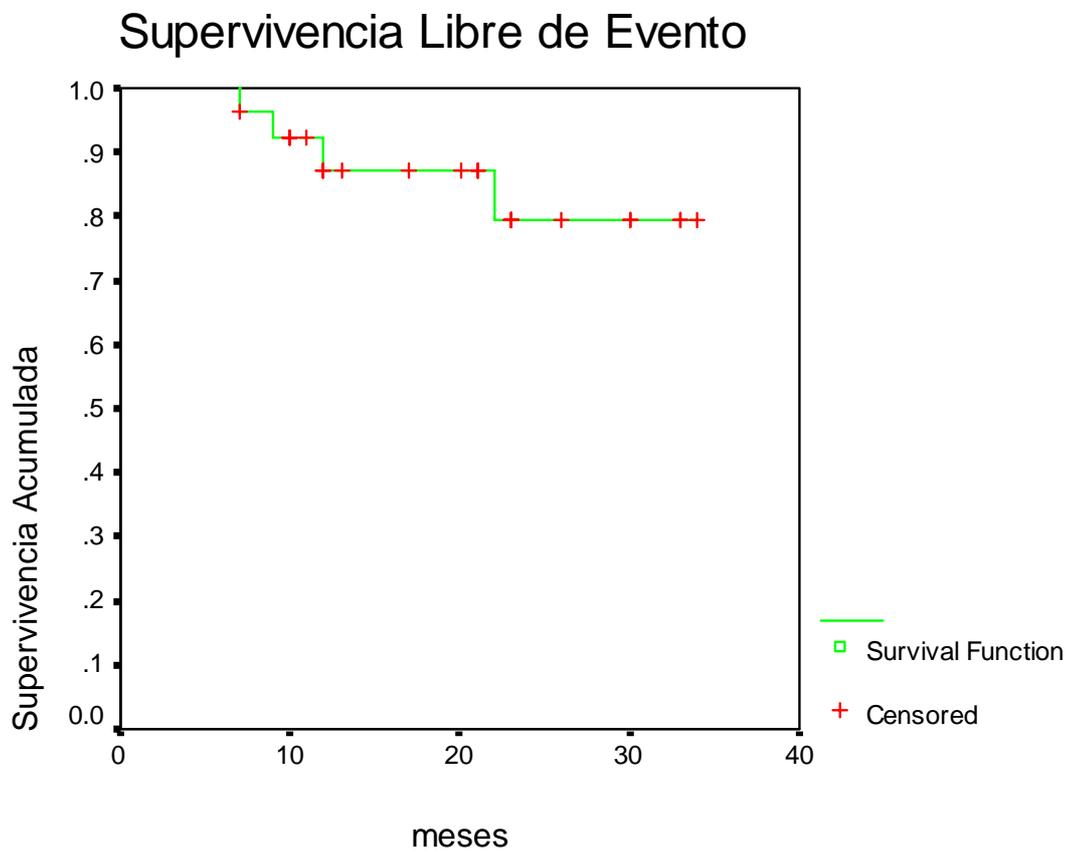


Figura 1.-Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento en 26 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma no avanzado que ingresaron al programa de preservación ocular.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO POR GRUPOS

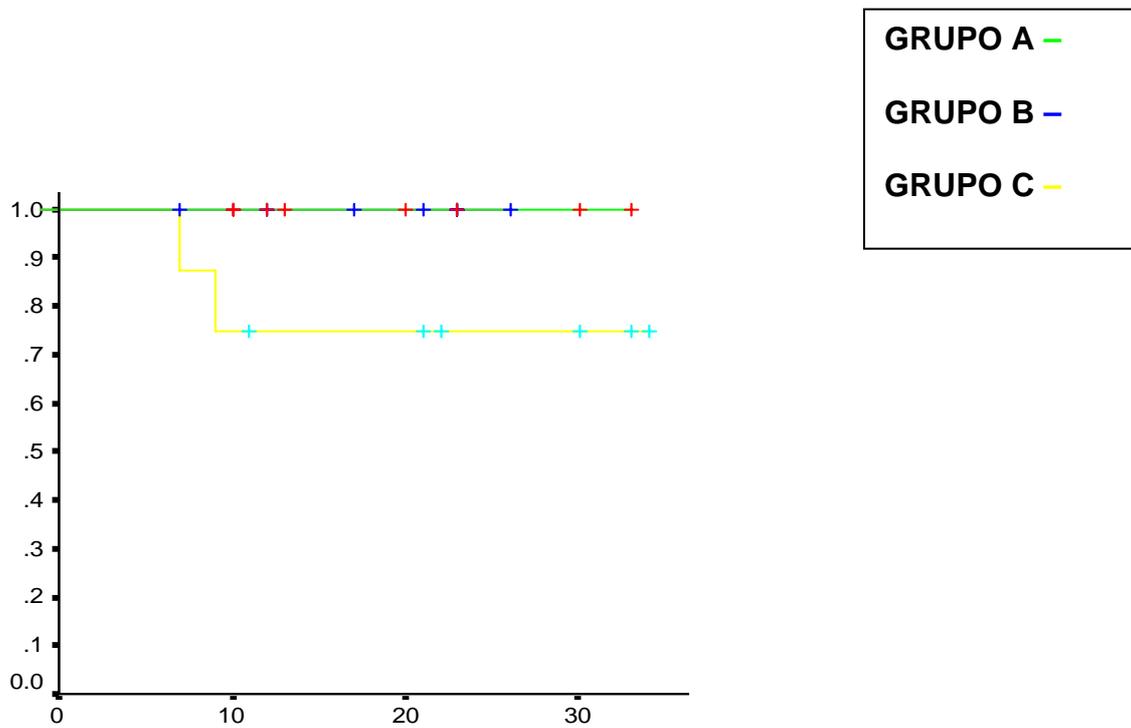


Figura 2.- Curva de Kaplan-Meier estratificada por Estadio de la enfermedad en donde se muestra que a 30 meses de seguimiento, la proporción de pacientes con Rb intraocular del Grupo C que conservan su globo ocular (72%) es menor en comparación con los pacientes con Grupos A y B (100%).

DISCUSION

El retinoblastoma es el segundo tumor sólido más frecuente en niños en México, sin embargo a pesar de su excelente pronóstico en términos de curación, la enucleación sigue siendo el tratamiento primario más frecuentemente utilizado en nuestro país debido principalmente al diagnóstico tardío.

De todos los casos tratados en el periodo de tiempo analizado, el salvamento fue posible para al menos un ojo en 24 de los 62 pacientes diagnosticados (38.7%).

Los programas de salvamento ocular comenzaron en la última década a partir del reconocimiento de los efectos secundarios de la radioterapia, lo que dio lugar al desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento, identificando la efectividad de las terapias locales (crioterapia y láser). Actualmente se sabe que la combinación de quimioterapia con tratamientos locales permite un mejor control de tumores pequeños.⁴¹

Nuestro hospital es uno de los dos centros en que se realiza preservación ocular en México y esta serie, conformada por 21 pacientes es quizá de las mas grandes (ninguna previamente publicada). Como parte del diagnóstico tardío, los casos que ingresaron al programa fueron sólo bilaterales, pues casi siempre uno de los ojos se encuentra menos afectado y con frecuencia es posible el salvamento en al menos uno.¹

Como casos bilaterales y por tanto hereditarios, la edad promedio al diagnóstico fue temprana (13.5 meses) y aun menor en el subgrupo de pacientes con antecedente familiar (6 meses), que corresponde con lo que ya ha sido descrito.⁴²

Para fines de preservación, el sistema de estadificación utilizado fue el del Dr. Linn Murphree (ABC), que es el empleado en éste hospital. El 62% correspondió etapas A, B y C que son las susceptibles de preservación ocular. Este porcentaje es inferior a lo reportado por V Lee en una población similar de pacientes en Londres.¹ Los 16 ojos restantes tuvieron que ser enucleados por tener etapas avanzadas (D y E).

El tratamiento utilizado en nuestra serie consistió en la administración de dos ciclos de quimioterapia seguidos por consolidación local con láser y/o crioterapia, esta modalidad recibe el nombre de quimiorreducción, la cual es una de las más utilizadas en la actualidad. Los porcentajes de reducción obtenidos fueron mejores en los pacientes del grupo C. Este comportamiento es explicable por la cinética de crecimiento de muchas neoplasias malignas en donde un tumor con rápida replicación, es más sensible a la quimioterapia.

El hecho de haber observado más casos de progresión en pacientes del Grupo C tiene que ver con el tamaño del tumor, en donde un mayor número de células supone la existencia de mayor proporción de células resistentes. La recurrencia o progresión durante o después de tratamiento se ha reportado con frecuencias

de 42 al 51% y dentro de los factores que se han identificado como de riesgo para que se presente, está en primer lugar el tamaño del tumor, reportándose porcentajes de recurrencia hasta del 63% cuando el tumor es mayor de 4 mm,²⁵ situación que explica el 66% de recurrencia o progresión que encontramos en los pacientes del grupo C, en donde todos los tumores eran mayores de 10mm.

Otra situación que se menciona como condicionante de falla al tratamiento es la falta de control del tumor, situación que ocurrió en una paciente en quien no se obtuvo nunca control completo del tumor y presentó progresión, por lo que finalmente se dio radioterapia externa, y fue el único caso en que se decidió su empleo para preservar el ojo, de hecho se ha reportado que en 17% de los casos de progresión se puede evitar la enucleación con el uso de radioterapia externa.⁴³

El porcentaje de progresión encontrado en nuestros pacientes fue del 19.2% en un seguimiento promedio de 22 meses, lo cual es inferior a lo reportado por otros autores, sin embargo en éste estudio el tiempo de seguimiento aún es muy corto y no es posible comparar los resultados con lo descrito en la literatura.^{36, 44}

La toxicidad obtenida estuvo en relación con el esquema de quimioterapia administrado, y fue mayor en los pacientes que recibieron el esquema 1, en donde el 100% de los pacientes presentaron al menos 2 eventos de neutropenia y fiebre que ameritaron hospitalización. El esquema 2 demostró

tener menor toxicidad, ya que en el 50% de los pacientes no se presentó ninguna complicación relacionada con la quimioterapia, y el número de eventos de neutropenia y fiebre fue menor.

La administración de altas dosis de quimioterapia en los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma en preservación ocular no está justificada, por poner en riesgo la vida de pacientes con tumores pequeños que pueden controlarse con quimioterapia a dosis habituales, asociadas a terapia local. Debido a lo anterior, las dosis altas se eliminaron del esquema de tratamiento empleado en preservación ocular.

El protocolo tratamiento empleado demostró ser seguro al menos a corto plazo dado que no ocurrió ninguna muerte por toxicidad y las complicaciones por el uso de terapia local se documentaron solamente en un paciente.

Los resultados obtenidos en esta serie, con una supervivencia libre de evento (enucleación) del 92.3% son muy buenos y semejantes a las descritas por otros autores en términos de salvamento, aunque se requiere un seguimiento mas prolongado para dar mayor validez a los resultados.

CONCLUSIONES.

1.- Los resultados en salvamento ocular en los pacientes con retinoblastoma que ingresaron al programa son muy buenos hasta el momento, ya que se logró la preservación ocular en el 92% y conservación de la visión en 88%. Sin embargo se requiere un seguimiento más largo, particularmente para conocer el desenlace de los casos en que no se ha obtenido control completo del tumor.

2.- El esquema de tratamiento utilizado ha sido seguro hasta el momento, sin embargo solo el seguimiento prolongado de los pacientes permitirá conocer el riesgo de desarrollo de secuelas permanentes.

3.- El desarrollo de un programa de preservación ocular a través de la integración de un equipo multidisciplinario para los casos no avanzados, es un gran logro para nuestro hospital y quizá en un futuro nos permita integrar un centro de referencia para salvamento.

4.- Contar con la tecnología para el tratamiento óptimo de los pacientes con retinoblastoma no es suficiente y se requiere la realización de campañas de capacitación dirigidas a los médicos de primer contacto para el diagnóstico temprano de esta neoplasia para incrementar el número de pacientes que puedan ingresar a un programa de preservación ocular.

REFERENCIAS

1. – Lee V, Hungerford L, Bunce C, et al. Globe conserving treatment of the only eye in bilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:1374-1380.
2. - Albert DM. Historic review of retinoblastoma. *Ophthalmology* 1987; 94:654-662.
3. - Young JL, Smith MA, Roffers SD, et al. Retinoblastoma In: Ries LAG, ed. *Cancer Incidence and Survival among children and adolescents United States SEER program (1975-1995)*. Bethesda Md; National Cancer Institute 1999.
4. - Maccarthy A, Draper G, Steliarova-Foucher E, Kingston J. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1977). Report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer* 2006; 42:2092-102.
- 5.- Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sanson A, et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br. J. Ophthalmol* 2004; 88:1071-1077
6. - Medina-Sanson A, Martínez-Avalos A, Gallegos-Castorena S., et al. Pediatric oncology at hospital Infantil de México: Fifty-five years of accomplishment. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 383-387
7. - Dannenberg JH, Riele HP. The retinoblastoma gene family in cell cycle regulation and suppression of tumorigenesis. *Results Probl Cell Differ* 2006; 42:183-225
8. – Grinstein E, Shan Y, Karawajew L, Snijdres P. et al. Cell cycle controlled interaction of nucleolin with the retinoblastoma protein and cancerous cell transformation. *J Biol Chem* 2006; 281: 2223-2234

9. - Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma: Revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 129:23-28
10. - Harbour JW. Molecular Basis of Low-Penetrance Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1699-704
11. - Wiggs J, Nordenskjold M, Yandell D, et al Prediction of risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene. *N Engl J Med* 1998; 318: 151-157,
12. - Moll AC, Imhof SM, Meeteren AY, et al. At what age could screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98. *Br J of Ophthalmol* 2000; 84:1170-1172
13. - Sippel KC, Fraioli RE, Smith GD, et al. Frequency of somatic and germline mosaicism in retinoblastoma: implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 610-619
14. - Wong FL, Óbice JD, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997; 278:1262-1267
15. - Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van M, et al. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet* 1997; 18: 27-34
16. - Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology*. 1998; 105: 579-580
17. - Fletcher O, Easton D, Anderson K, et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 357-63
18. - Melamud A, Palekar R, Singh A. Retinoblastoma. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1039-1043

19. - Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics* 2003; 112:1248-1255.
20. - Abramson DH, Frank CM, Susman M, et al. presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998; 132:505-508
21. - Amamurthy B, Neelam P, Mandeep S, et al. Atypical Presentations of retinoblastoma. *J Of Pediatr Ophthalmol and Strabis* 2004; 41:18-23
22. - Abramson DH, Katherine B, Poorab S, et al. screening for retinoblastoma: signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics* 2003; 112:1248-1255
- 23.-Goddard GA, Kingston EJ, Hungerford LJ. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:1320-1323
24. - Grant S. Retinoblastoma: Clinical Presentation and the Role of Neuroimaging. *AJNR* 2001; 22: 426-428
25. - Schueler A, Hosten N, Bechrakis N, et al. High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma *Br J Ophthalmol* 2003; 87:330-335
26. - Shields JA, Shields CL. Differentiation of coats disease and retinoblastoma. *J of Pediatr Ophthalmol and Strabis* 2001; 38:262-266.
27. - Shields JA, Shields CL, Parsons HM. Differential diagnosis of retinoblastoma. *Retina* 1991; 11: 232-43
28. –Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA. Retinoblatoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 865-882
29. – Howarth C, Meyer D, Husto H , et al. Stage-related combined modality

treatment of retinoblastoma : Results of a prospective study. *Cancer* 1980; 45:851-858.

30. - Murphree L. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin N Am* 2005; 18:41-53

31.- Bellaton E, Bertozzi A, Behar C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:327-329

32. - Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 601-607

33. - . Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW, et al. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:134-139

34. - Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology* 2004; 111:984-991

35. - Shields JA, Shields CL, De Potter, et al. Cryotherapy for retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 101-105

36. - Schueler A, Jurklies C, Heimann H, et al. Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:90-95.

37.-Shields CL, Shields JA, Mashayekhi A, et al. Chemoreduction for retinoblastoma: analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102: 35-43

38. - Migdal C. Bilateral retinoblastoma: the prognosis for vision. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:592-595

39. - Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36:8-18

40. - Shields CL, Shields JA, Meadows AT, et al. Continuing Challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. *Retina* 2004; 24:849-862
41. - Lumbroso L, Doz F, Levy C, Dendale R, et al. Diode laser thermotherapy and chemo thermotherapy in the treatment of retinoblastoma. *J Fr Ophthalmol* 2003; 26:154-159.
42. - Andreas O, Schueler M, Gerasimos A. de Novo intraocular retinoblastoma development after chemotherapy in patients with hereditary retinoblastoma. *Retina* 2006; 26:425-431
43. - Schiavetti A, Hadjisti lianou T, Clerico A, et al. Conservative therapy in intraocular retinoblastoma: response/recurrence rate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:3-6
44. - Gunduz k, Gunalp I, Yalcindag N. Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation