



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“COMPARACIÓN DE LA SOBREVIDA EN NIÑOS CON RETINOBLASTOMA DE
ACUERDO A LA ESTADIFICACION ESTABLECIDAS EN DOS
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES.”**

TESIS.
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

PRESENTA.
DRA. ERANDY JIMENA JIMÉNEZ ALVAREZ
Médico Residente de Cuarto año de la especialidad de Pediatría Médica

TUTOR.
DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR
*Médico Jefe de Servicio de Oncología Pediátrica,
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico
Nacional Siglo XXI.*

COTUTOR.
DRA. ANA CAROLINA SEPÚLVEDA VILDOSOLA
*Directora de Educación e Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta
Especialidad Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.*

NOVIEMBRE 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

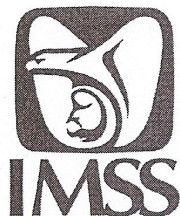


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud Coordinación de
Investigación en Salud

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola
Directora de Educación e Investigación en Salud De la Unidad Médica de Alta
Especialidad Siglo XXI Hospital de Pediatría

Dr. Javier Enrique López Aguilar
TUTOR DE TESIS

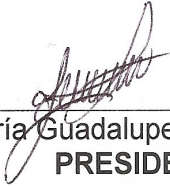
Sub especialista en Oncología-Pediátrica. Jefe de Servicio de Oncología
Pediátrica, De la Unidad Médica de Alta Especialidad Siglo XXI Hospital de
Pediatría

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola
COTUTORA DE TESIS

Directora de Educación e Investigación en Salud De la Unidad Médica de Alta
Especialidad Siglo XXI Hospital de Pediatría

Dra. Erandy Jimena Jiménez Alvarez
Médico Residente de Cuarto año de la especialidad de Pediatría Médica
De la Unidad Médica de Alta Especialidad Siglo XXI Hospital de Pediatría


JURADO



Dra. María Guadalupe Miranda Novales
PRESIDENTE



Dra. Julia Roeló Herrera Márquez
SECRETARIO



Dra. Yadira Betanzos Cabrera
VOCAL



Dra. Claudia Hernández Galván
VOCAL



Dr. Miguel Ángel Paredes
VOCAL

INDICE

	Paginas
I Resumen estructurado.....	5
II Marco teórico.....	6
III Planteamiento del problema.....	21
IV Justificación	22
V Objetivos.....	23
VI Hipótesis.....	24
VII Material y Métodos.....	25
VIII Aspectos éticos.....	29
IX Resultados.....	30
X Discusión.....	34
XI Conclusiones.....	42
XII Bibliografía.....	43
XIII Anexos.....	45

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

“Comparación de la sobrevida en niños con retinoblastoma de acuerdo a la estadificación establecidas en dos clasificaciones internacionales.”

López Aguilar JE¹, Sepúlveda Vildosola AC², Jiménez Alvarez EJ³

1. Médico Jefe de Servicio de oncología pediátrica. 2. Directora de Investigación y Educación CMN S.XXI, 3. Residente de cuarto año de Pediatría

Antecedentes. El retinoblastoma es la neoplasia ocular más frecuente en pediatría. Existen dos clasificaciones: la del Sistema de Estadificación modificado del Hospital de St. Jude y la del Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma ambas con múltiples subclasificaciones en base a los cuales se decide una estrategia terapéutica y se formula un pronóstico

Objetivos. Establecer la sobrevida de los niños con retinoblastoma de acuerdo a sus diversas subclasificaciones según dos escalas de estadificación y con esto simplificar las escalas de clasificación para niños con retinoblastoma en México.

Material y método. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, comparativo y longitudinal, una vez aprobado el estudio, se analizaron los expedientes en el período comprendido entre el 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2010, se incluyeron a todos los pacientes en los cuales se estableció el diagnóstico histopatológico de Retinoblastoma por el servicio de Patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizó epidemiología descriptiva y cálculo de sobrevida de acuerdo al método de Kaplan-Meier y se compararon las frecuencias entre ambos grupos

Resultados. Se incluyeron 55 pacientes de los cuales el 56% fueron masculinos y 43% femeninos, con una relación hombre:mujer de 1.2:1. La edad media al diagnóstico fue de 23.85 meses. La enfermedad bilateral se encontró en el 54.54% siendo la forma de afectación más frecuente, con una edad media al diagnóstico de 14.34 meses; la forma unilateral se reportó en un 43.63% con una media de edad al diagnóstico de 35.36, de la forma trilateral únicamente el 1.81% en un paciente de 7 meses al diagnóstico. Se encontró una sobrevida global de 94.55% a 10 años y un intervalo libre de enfermedad de 92.73% a 10 años. Se encontró una correlación entre ambas escalas de 0.834 con una $p < 0.001$. Se compararon las frecuencias mediante por chi-cuadrada encontrando diferencias significativas en la sobrevida de estos paciente con una ($p < 0.001$). Y encontrando que la escala que predice de mejor manera la sobrevida de los pacientes es la escala modificada del Hospital de St. Jude.

Conclusiones. Es fundamental determinar el estadio de un paciente con retinoblastoma ya que permite establecer el grado de extensión anatómica del tumor y de las metástasis y con esto seleccionar el plan terapéutico óptimo para cada paciente, aumentando la posibilidad de curación.

La escala que predice de mejor manera la sobrevida de los pacientes con retinoblastoma es la modificada del Hospital de St. Jude ya que es fácilmente reproducible, abarca la historia natural de la enfermedad, delimita detalladamente la anatomía del ojo y por lo tanto estima mejor el pronóstico de sobrevida de los pacientes. En la literatura existen pocos estudios comparativos entre las distintas escalas y que logren demostrar superioridad de una escala respecto a otra.

La sobrevida global en los pacientes pediátricos es mayor del 90 % cuando el compromiso es exclusivamente ocular, la tasa disminuye cuando la enfermedad tiene manifestaciones extraoculares, reduciéndose hasta un 50 %.

II. MARCO TEÓRICO

El retinoblastoma es un tumor intraocular maligno, derivado del tejido neuroectodérmico. Se origina en la retina neural y puede afectar uno o ambos ojos. El retinoblastoma trilateral es un síndrome reconocido que consiste en retinoblastoma germinativo lineal unilateral o bilateral asociado con un tumor neuroblástico intracraneal. Los pacientes con forma de presentación bilateral e historia familiar positiva tienen un riesgo elevado de desarrollar otros tumores malignos y su descendencia en cada embarazo tiene un riesgo cercano al 50% de desarrollar la enfermedad, no así los pacientes afectados por la forma no hereditaria que son la mayoría.

El retinoblastoma es el tumor maligno ocular más frecuente en la infancia, representa el 3.8% de todos los cánceres de la edad pediátrica, en México representa el séptimo lugar de frecuencia de tumores sólidos malignos.¹

En países en desarrollo como México, la mayoría de los casos se detectan en estadios avanzados, con esto disminuyendo la supervivencia, siendo que cuando los pacientes son diagnosticados en estadios tempranos, se prolonga la supervivencia de los pacientes y mejorando el pronóstico de visión de los pacientes.

Epidemiología

El retinoblastoma es la neoplasia maligna del ojo más frecuente en etapa pediátrica, representa alrededor del 3 al 12% de las enfermedades neoplásicas en los niños menores de 15 años de edad. 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, 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 casos por millón para el Distrito Federal y algunos estados del norte de la República, hasta el 24.4 casos por millón para el estado de Chiapas.³

En cuanto a la distribución por sexo, en la mayoría de los estudios se observa mayor frecuencia en varones, pero no han confirmado una preferencia por dicho sexo.

En un estudio multicéntrico realizado por el Grupo Mexicano de Retinoblastoma en el 2004, en el cual participaron 16 centros de referencia a nivel nacional, donde se diagnosticaron 500 pacientes en un período de 6 años de estos 262 eran varones y 238 mujeres (M:F 1.1:1.0). La edad del diagnóstico fue de un día a 182 meses, con una media de 27.68 meses (mediana 24). La presentación inicial era enfermedad unilateral en 364 pacientes (72.8%) y enfermedad bilateral en 136 pacientes (27.2%). La media de edad al diagnóstico en los casos de enfermedad unilateral fue de 30.96 meses (mediana 28) y la media de edad en enfermedad bilateral fue de 18.87 meses (mediana 14). Se estadificaron al momento del diagnóstico según el Sistema de Estadificación original del Hospital de St. Jude donde se observó que la mayoría de los casos se presentaban en estadio II para enfermedad unilateral y bilateral; el 30% de los pacientes se diagnosticaban en estadios avanzados y un 13% de los casos no podían estadificarse por diferentes causas.²

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado por el Servicio de Oncología en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el año 2003, se revisaron 56 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma, menores de 5 años en un período de 8 años; de los 56 pacientes, 23 eran varones y 33 mujeres (0.7:1). En general la mediana de edad al diagnóstico fue de 24 meses, en el caso de retinoblastoma unilateral la mediana de edad al diagnóstico fue de 25 meses, y para la forma bilateral la mediana de edad al diagnóstico fue de 11 meses. De los casos estudiados, la forma bilateral de la enfermedad se presentó en 19 pacientes (33.9 %), y la forma unilateral se presentó en 37 pacientes (66.1 %). En cuanto al área geográfica de procedencia, 24 pacientes (42.8%) pertenecían al Distrito Federal y los 32 pacientes restantes (57.2%) a ocho diferentes estados de la República, principalmente del sur del país. La distribución de acuerdo con la clasificación de la Estadificación del Hospital de St.

Jude fue: estadio I-pacientes 5; estadio II-pacientes 32; estadio III-pacientes 14; estadio IV-pacientes 5.³

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 preescolares. 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.

De todos los casos de retinoblastoma, el 70 % son de presentación esporádica, la neoplasia la mayoría de las veces es unilateral y unifocal, y resulta frecuente en niños mayores de 3 años. En el 30 % restante de los pacientes la enfermedad es de tipo hereditaria y se manifiesta en su mayoría de manera bilateral y multifocal, presentándose generalmente a edades tempranas. El retinoblastoma de tipo hereditario se transmite como una enfermedad mendeliana de patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta (80-95 %) y expresividad variable.³

La sobrevida de los pacientes varía según el desarrollo socioeconómico y cultural del área estudiada. En los países desarrollados la sobrevida 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 suele ser sombrío. El diagnóstico de enfermedad extraocular representa una sobrevida menor frente aquellos casos en que la enfermedad es intraocular, se observa que en la enfermedad extraocular, la sobrevida es de aproximadamente el 50 %.

Genética

En 1971, Knudson describió la hipótesis del “doble golpe” para explicar los eventos que son necesarios para desarrollar retinoblastoma tanto hereditario como no hereditario. Knudson propone que el desarrollo de retinoblastoma esta causado por dos eventos mutacionales; el primer evento o “primer golpe” es una mutación germinal que se encuentra en todas las células del cuerpo desde el nacimiento. El “segundo golpe” ocurre en algún momento del desarrollo de las células con la perdida del alelo normal restante.⁴

En la forma esporádica de retinoblastoma, ambos eventos mutacionales se producen dentro de una sola célula de la retina después de la fecundación (eventos somáticos), lo que resulta en retinoblastoma unilateral en la mayoría de los casos.

El gen RB1 se localiza en el cromosoma 13q14.1 consiste en un gen de más de 200 kilobases y contiene 27 exones. El RB1 fue localizado y clonado en los niños con retinoblastoma donde se observa una deleción constitucional en el cromosoma 13q14.1. El RB1 es un gen de supresión tumoral, el producto del RB1 es una fosfoproteína nuclear (pRB) de 110 kDa que inhibe la proliferación celular de la fase G1 a la fase de síntesis del ciclo celular.⁵

Al estudiar muestras de sangre periférica de pacientes con retinoblastoma, solo en el 5% de los pacientes afectados se demuestra la deleción del gen RB1.

Los pacientes sobrevivientes de retinoblastoma con mutaciones del RB1 tienen un riesgo incrementado de presentar segundas neoplasias como osteosarcomas, sarcoma de partes blandas, tumores del SNC, melanomas, carcinomas de cavidades nasales, neoplasias de mama y linfomas no Hodgkin. Incrementándose el riesgo en pacientes quienes recibieron radioterapia para retinoblastoma.

Tabla 1. Riesgo de padecer retinoblastoma

Historia familiar	Tipo de tumor	Probabilidad de mutación en la línea germinal	Riesgo de descendencia	Riesgo en hermanos
Positiva	Rtb bilateral	100%	50%	–
Negativa	Rtb bilateral	95%	50%	3-5% (debido a mosaicismos de la línea germinal)
Negativa	Multifocal o Rtb unilateral	Incierto	Difícil de determinar	Difícil de determinar
Negativa	Unifocal o Rtb unilateral	5-10%	2-5%	1%

Rtb: Retinoblastoma

M. Suri, I. Young. Genetics for Pediatricians. 1a. ed., Londres: Remedica Publishing, 2004. Pag 100.⁶

Manifestaciones clínicas

La forma de presentación más común es la leucocoria, que es el resultado de la alteración en el reflejo rojo a través de la pupila, regularmente ocurre cuando se trata de un tumor de gran tamaño, también se puede presentar en tumores de pequeño tamaño donde se asocia con desprendimiento de retina. El retinoblastoma tiene apariencia de color blanquecina y el reflejo rojo es remplazado por una coloración blanquecina en la pupila.

La segunda forma de presentación más frecuente es el estrabismo (20%) y se observa en tumores que afectan la mácula.

Otras formas de presentación pueden ser el deterioro de la agudeza visual y con menos frecuencia son heterocromía, hifema, glaucoma, cataratas, buftalmos secundario a glaucoma, nódulos en el iris, endoftalmitis, nistagmus, lagrimeo, inflamación periorbitaria u orbitaria aséptica, celulitis preseptal u orbital en tumores necróticos.

La ptisis bulbis es una forma de presentación rara que se debe a la necrosis del tumor, pacientes con esta condición deberán someterse a estudios de imagen para valorar la extensión de la enfermedad e invasión del nervio óptico.⁵

Cuando el tumor presenta manifestaciones extraoculares puede presentarse con proptosis y en el caso de metástasis a sistema nervioso central puede manifestarse como cefalea, vómitos, anorexia, irritabilidad y deterioro neurológico. Otras manifestaciones generales pueden ser retardo en el crecimiento, pérdida de peso, fiebre, anorexia, adinamia.

Un de las variedades de retinoblastoma es el tipo infiltrativo difuso que se presenta en el 1-2% de los pacientes con retinoblastoma, es una forma atípica de crecimiento que se presenta con signos pseudoinflamatorios como ojo rojo, con pseudohipopion, nódulos en el iris, siembras en cámara anterior y vítreo sin una masa tumoral detectable por oftalmoscopia, esto hace que se diagnostique erróneamente como una uveítis o endoftalmitis. La variedad de tumor infiltrante difuso es de aparición tardía (5-10 años) y sin historia familiar de retinoblastoma.

Diagnóstico

La exploración de fondo de ojo puede evidenciar una tumoración blanquecina cremosa, con frecuencia con lesiones satélite en la retina, espacio subretiniano y en el vítreo, estas lesiones se conocen como siembras tumorales o multifocales.

Se puede observar un desprendimiento de retina que se asocia a siembras subretinianas. En ocasiones es necesario realizar un examen de fondo de ojo bajo anestesia y dilatación de la pupila, en este debe observarse el número de tumores, tamaño del tumor, lateralidad, la distancia entre la mácula y nervio óptico, la presencia de líquido subretiniano, siembras en el vítreo y subretinianas.

El ultrasonido ocular se utiliza para analizar e identificar la masa intraocular, una masa hiperecoica en comparación con el vítreo, heterogénea y con calcificaciones es altamente sugestiva para el diagnóstico de retinoblastoma. Es muy útil en el seguimiento del tamaño del tumor posterior a la quimiorreducción, ya que no expone al paciente a radiación y no es invasivo. Existen deficiencias, ya que es menos sensible para pequeñas calcificaciones y no es muy útil para valorar la enfermedad extraocular y su extensión.

El ultrasonido es menos sensible que la tomografía computarizada, la cual es ideal para detectar calcificaciones intraoculares. La tomografía computarizada evidencia una tumoración intraocular con mayor densidad que el vítreo, calcificada en el 90%. La demostración de calcio intraocular es altamente característica de retinoblastoma en niños menores de tres años. Existe el inconveniente con la tomografía computarizada, que expone a la radiación en niños menores de un año quienes pudieran tener mutaciones de la línea germinal y el riesgo de desarrollar segundas neoplasias. La tomografía espiral es superior a la tomografía computarizada convencional y expone a menos radiación.

Las imágenes de resonancia magnética con gadolinio y supresión grasa es la modalidad preferida para la evaluación de la enfermedad extraocular, compromiso del nervio óptico, siembras subaracnoideas, involucro intracraneal y posible enfermedad trilateral. Las imágenes de resonancia magnética aparecen como una masa isointensa o ligeramente hiperintensa al vítreo en T1 e hipointensa en T2.

La resonancia magnética del cerebro y medula espinal, se deben indicar cuando existe la sospecha de involucro del nervio óptico en estudios de imagen o por evidencia microscópica de invasión tumoral posterior a la lámina cribosa. También esta indicada en el retinoblastoma infiltrativo difuso, que se manifiesta produciendo un engrosamiento difuso de la retina sin identificarse masas tumorales, estas lesiones no presentan calcificaciones, por lo que el estudio de resonancia magnética es útil para el diagnóstico de esta variedad.

El aspirado de médula ósea y gammagrama óseo se utilizan cuando existen alteraciones en la biometría hemática o por la exploración física se sospecha de metástasis.

No esta indicado la toma de biopsia para el diagnóstico, ya que conlleva a un riesgo elevado de diseminación tumoral.⁵

Estadificación

La estadificación de la enfermedad ha facilitado la evaluación de los tratamientos. Existen diferentes sistemas de estadificación unos creados por oftalmólogos y otros por oncólogos peditras.

El tratamiento del retinoblastoma depende en gran medida de la estadificación al momento de su diagnóstico, y está depende en gran parte del grupo de médicos que la manejen. Se han desarrollado y evaluado diferentes sistemas de estadificación para predecir la supervivencia libre de enfermedad, pronóstico de los pacientes y el tratamiento.

En 1960 se creó la clasificación de Reese-Ellsworth para estadificar el retinoblastoma intraocular, esta clasificación se utilizó los últimos 40 años, originalmente se creó para predecir el pronóstico del ojo, posterior a la terapia con radiación de haz externo. Esta clasificación determinaba cinco grupos (I al V) de acuerdo con el tamaño, localización y focalización del tumor; en el grupo I se ubicaban los ojos con bajo riesgo de enucleación y en el grupo V los de alto riesgo.⁷

Con la llegada de otras terapias como la quimioterapia, termoterapia, crioterapia; que han sustituido a la terapia con radiación de haz externo, la utilidad de la clasificación de Reese-Ellsworth es menos evidente.

Se han propuesto varias alternativas de clasificación como:

- Sistema de Estadificación de Grabowski-Abramson
- Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma
- Sistema de Estadificación original del Hospital de St. Jude
- Sistema de Estadificación modificado del Hospital de St. Jude
- El Comité Americano del Cáncer TNM.

Ninguna de estas ha demostrado tener superioridad una en comparación con la otra, tampoco han sido validadas en grandes cohortes de pacientes, además de que no se han aceptado internacionalmente.

Entre las escalas más utilizada para la estadificación del retinoblastoma está el Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma y el Sistema Modificado del Hospital de St. Jude. Por su parte la escala modificada del Hospital de St. Jude se trata de una escala más clínica, abarca todo el espectro de la enfermedad y por otra lado la Escala Internacional de Retinoblastoma es una clasificación histopatológica de ojos enucleados.

Tabla 2. Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma

Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma	
Estadio 0:	Pacientes tratados conservadoramente
Estadio I:	Ojo enucleado completamente resecado histopatológicamente
Estadio II:	Ojo enucleado , con tumor microscópico residual
Estadio III:	Extensión regional a: Enfermedad confinado a la órbita b: Extensión a ganglios linfáticos preauriculares o cervicales
Estadio IV:	Enfermedad metastásica a: Metástasis hematógenas (sin involucrar Sistema Nervio Central) 1. Una lesión 2. Múltiples lesiones b: Extensión a Sistema Nervioso Central (con o sin otro sitio regional o metástasis a distancia) 1. Lesión prequiasmática 2. Masa en Sistema Nervioso Central

G. Chantada, F. Doz, C. Antoneli y cols. A proposal for an International Retinoblastoma Staging System. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:801-805.⁸

Tabla 3. Sistema de Estadificación Modificado para Retinoblastoma del Hospital de St. Jude

Sistema de Estadificación Modificado del Hospital de St. Jude	
Estadio 1: Tumor confinado a la retina	A: <6 discos de diámetro (dd) B: Múltiples lesiones, todas <6dd C: Múltiples lesiones o solitaria que ocupan <50% de la superficie de la retina detrás del ecuador D: >50% de la retina, detrás del ecuador E: >50% de la retina, invasión a la parte anterior del ecuador
Estadio II: Tumor confinado al globo ocular/extraretiniano	A: Se extiende a la cabeza del nervio óptico B: Extensión a coroides C: Invasión a cámara anterior D: Invade coroides y nervio óptico
Estadio III: Extensión extracoroidal	A: Extensión a venas emisarias B: Extiende más allá del margen de resección del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea) C: Extensión a través de la escléra a la órbita D: Extiende a coroides y más allá del margen de resección del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea) E: Extiende a través de la escléra y margen de resección del nervio óptico
Estadio IV: Enfermedad a distancia	A: Extiende a través del nervio óptico hacia cerebro B: Metástasis a tejidos blandos, huesos y ganglios linfáticos C: Metástasis a médula ósea

Un disco de diámetro (dd)=1.5mm

C. Pratt, J. Fontanesi, X. Lu y cols. Proposal for a New Staging Scheme for Intraocular and Extraocular Retinoblastoma Base don an Analysis of 103 globes. The Oncologist 1997; 2: 1-5.⁹

Tabla 4. Comparación entre la Estadificación modificado del Hospital de St. Jude y Sistema de Estadificación de Retinoblastoma.

	Sistema de Estadificación modificado del Hospital de St. Jude	Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma
Estadio 0:	No incluye	Pacientes tratados conservadoramente
Estadio I:	Tumor confinado a la retina A: <6 discos de diámetro (dd) B: Múltiples lesiones, todas <6dd C: Múltiples lesiones o solitaria que ocupan <50% de la superficie de la retina detrás del ecuador D: >50% de la retina, detrás del ecuador E: >50% de la retina, invasión a la parte anterior del ecuador	Ojo enucleado completamente reseado histopatológicamente
Estadio II:	Tumor confinado al globo ocular/extraretiniano A: Se extiende a la cabeza del nervio óptico B: Extensión a coroides C: Invasión a cámara anterior D: Invade coroides y nervio óptico	Ojo enucleado , con tumor microscópico residual
Estadio III:	Extensión extracoroidal A: Extensión a venas emisarias B: Extiende más allá del margen de resección del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea) C: Extensión a través de la escléra a la órbita D: Extiende a coroides y más allá del margen de resección del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea) E: Extiende a través de la escléra y margen de resección del nervio óptico	Extensión regional a: Enfermedad confinado a la órbita b: Extensión a ganglios linfáticos preauriculares o cervicales
Estadio IV:	Enfermedad a distancia A: Extiende a través del nervio óptico hacia cerebro B: Metástasis a tejidos blandos, huesos y ganglios linfáticos C: Metástasis a médula ósea	Enfermedad metastásica a: Metástasis hematógenas (sin involucrar Sistema Nervioso Central) 1. Una lesión 2. Múltiples lesiones b: Extensión a Sistema Nervioso Central (con o sin otro sitio regional o metástasis a distancia) 1. Lesión prequiasmática 2. Masa en Sistema Nervioso Central

Tratamiento

El manejo de niños con retinoblastoma requiere de un equipo multidisciplinario, integrado por pediatras, oftalmólogos pediatras, oncólogos pediatras, patólogos, genetistas y otros especialistas que juegan un papel importante en la recuperación de la visión y el apoyo de los niños con pérdida de la visión y el potencial a largo plazo secuelas.

Actualmente existen varias opciones terapéuticas dependiendo del estadio en que se encuentre la enfermedad al momento del diagnóstico, la función visual y de cada paciente.

Sea cual sea la modalidad de tratamiento que se utilice no se debe perder de vista el objetivo principal, el cual es preservar la vida del niño, preservar el ojo y la visión en la manera que sea posible.

Los niños con afectación de ambos ojos al momento del diagnóstico por lo general requieren varias opciones de tratamiento a fin de conservar la función visual.

La enucleación está indicada en niños con tumores unilaterales extensos y diseminados con mal pronóstico visual, de igual manera en tumores que no han respondido a tratamientos conservadores, cuando presentan glaucoma neovascular, siembras tumorales en pars plana, invasión a la cámara anterior, coroides o nervio óptico y en caso de extensión orbitaria. También se indica en alteraciones de los medios transparentes que evitaren las exploraciones subsecuentes. Y por último en la enfermedad bilateral, para el ojo con la enfermedad más avanzada con mal pronóstico visual.

La enucleación es curativa en el 95% de los pacientes con enfermedad unilateral cuando no presentan enfermedad diseminada, que se logro un margen de resección libre de tumor como mínimo de 10 mm y que la cirugía no presentó complicaciones.

El tratamiento con haz externo se usa en pacientes con retinoblastomas avanzados, con diámetro basal mayor de 15mm y posibilidad de preservar visión útil, presencia de siembras vítreas, tumores múltiples no susceptibles de tratamiento local exhaustivo, tumores cercanos a la mácula o papila, en el caso de

fracaso a la quimiorreducción y terapias focales y por último la afectación del nervio óptico tras la enucleación y extensión orbitaria.

Es importante mencionar que tras el uso de la radioterapia pueden presentar complicaciones como: catarata radioinducida, hipoplasia orbitaria, retinopatía, neuropatía, deterioro neurológico, xeroftalmia, dermatconjuntivitis y lo más importante probabilidad de desarrollar una segunda neoplasia posterior a la radiación con un pronóstico desfavorable.

Por otra parte, los pacientes que son menores de 1 año de edad y que reciben radioterapia son más propensos a desarrollar segundas neoplasias que aquellos mayores de 12 meses.

La fotocoagulación puede utilizarse como tratamiento primario o complementario tras otras técnicas locales. Principalmente se utiliza en tumores confinados a la retina sensorial, sin siembras en vítreo o subretinianas, tumores posteriores al ecuador, alejados de la fóvea y tumores pequeños menores de 4.5mm de base y 2.5mm de altura.

La braquiterapia requiere la colocación de un implante radiactivo donde se utilizan placas de yodo-125, cobalto 60, paladio 103 y rutenio 106. Este tratamiento está indicado en tumores menores de 16 mm de base y 8 mm de espesor, se llega a utilizar en pacientes que han fracasado a otras terapias, se puede utilizar cuando hay un tumor periférico y uno focal con siembras vítreas alrededor de ella. Con esta terapia se logra un buen control de la tumoración hasta en el 80-89%.

La braquiterapia es eficaz en el tratamiento de los pacientes con alto riesgo de recurrencia después de la enucleación.

La termoterapia implica la aplicación de calor, por lo general en forma de radiación infrarroja. Se utiliza una temperatura de 45 ° C y 60 ° C, el objetivo no es la destrucción tisular del tumor, sino permitir la sinergia con los quimioterápicos. Esta modalidad de tratamiento está indicada en retinoblastomas posteriores al ecuador sin siembras vítreas o subretinianas, en especial en niños menores de 6 meses y con afectación bilateral con tumores pequeños.

La criocoagulación produce la destrucción tumoral cuando los cristales de hielo rompen directamente la pared de las células tumorales, además de que daña la coroides evitando la diseminación tumoral por esta vía. Las indicaciones son en tumores anteriores al ecuador, lesiones de menos de 2.5 mm de diámetro y menores de 1mm de espesor.

Desde 1990 se ha utilizado la quimioterapia para el manejo del retinoblastoma, con esta se logra reducir el tamaño del tumor y así permitir otras modalidades de tratamiento locales logrando la preservación del globo ocular y en lo posible la visión.

La quimioterapia se aplica a pacientes con enfermedad intraocular extrarretiniana; como quimioprofilaxis de su diseminación, en caso de retinoblastoma extraocular o metastásico y en el caso de que solo afecte la retina como parte de la quimiorreducción.

El pinealoblastoma no se considera una metástasis de retinoblastoma, pero su tratamiento y pronóstico es similar a las metástasis a sistema nervioso central, por lo que está indicado el manejo con quimioterapia sistémica.

En el caso del retinoblastoma intraocular las indicaciones para la quimioterapia son; tumores de gran tamaño y que no pueden ser tratados con terapias locales en niños con enfermedad bilateral, también se utiliza en niños con enfermedad unilateral con tumores pequeños en los que no se logra control de la enfermedad a pesar de usar otras terapias locales.

El régimen de quimioterapia utilizada depende del estadio de la enfermedad. En enfermedad intraocular consiste en vincristina y ciclofosfamida. En el caso de enfermedad extraocular los esquemas utilizados son vincristina, etopósido, carboplatino o ifosfamida, carboplatino, etopósido. La ciclosporina se ha utilizado, además de estos tres agentes en algunas instituciones con el fin de tratar de superar la resistencia de drogas.

La quimioterapia es eficaz para evitar recidivas en el caso de pacientes con siembras en retina o grandes masas.

Los pacientes con enfermedad extraocular tienen mal pronóstico. Recientemente, se sugiere que los pacientes con enfermedad extraocular regional pueden beneficiarse de la combinación de la quimioterapia convencional y radioterapia con haz externo. Aquellos con enfermedad metastásica a distancia pueden beneficiarse de dosis altas de quimioterapia.¹⁰

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad existen múltiples escalas para la estadificación de pacientes con retinoblastoma, ninguna ha demostrado superioridad una en comparación con la otra, tampoco han sido validadas en grandes cohortes de pacientes, además de que no se han aceptado internacionalmente. Clínicamente estas escalas no correlacionan correctamente los estadios con la supervivencia de los pacientes y en ocasiones los tratamientos aplicados no concuerdan a los estadios de las diferentes escalas, utilizando tratamientos agresivos y radicales en ocasiones innecesarios para pacientes en estadios tempranos y en otros casos subestimando el estadio de los pacientes dando tratamientos inadecuados.

Con lo anterior resulta necesario evaluar las dos escalas más utilizadas y que predicen aparentemente de manera eficaz el pronóstico de los pacientes con retinoblastoma. Para así comparar la supervivencia entre ambas escalas y determinar cual predice de manera más eficaz el pronóstico de nuestros pacientes

¿Existen diferencias en la supervivencia de los pacientes con retinoblastoma, al clasificarlos de acuerdo a las subescalas de la Escala Modificada del Hospital de St. Jude y Escala Internacional de retinoblastoma?

IV. JUSTIFICACIÓN

El retinoblastoma es la neoplasia maligna del ojo más frecuente en la edad pediátrica, en nuestra población con derechohabencia, ocupa el séptimo lugar de neoplasias malignas sólidas. La incidencia varía de acuerdo a las diferentes zonas geográficas; siendo esta variación desde 4.4 casos por millón en el Distrito Federal y algunos estados del norte de la República, hasta el 24.4 casos por millón para el estado de Chiapas.

Resulta conveniente adoptar una clasificación más amigable que puedan ser aplicada en un segundo nivel de atención a fin de estadificar correctamente a los pacientes con retinoblastoma, para así referirlos oportunamente a una unidad de tercer nivel donde se cuente con los recursos y personal calificado para establecer un pronóstico e iniciar su tratamiento logrando la supervivencia cada vez mayor de estos pacientes, para luego preservar el órgano y la visión.

V. OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL**

Establecer la sobrevida de los niños con retinoblastoma de acuerdo a sus diversas subclasificaciones según dos escalas de estadificación utilizadas internacionalmente.

VI. HIPOTESIS

- No existirá variación en la sobrevida de las diferentes subclasificaciones de cada estadio, de ambas escalas de estadificación en niños con retinoblastoma.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

- A. Universo de trabajo. El presente estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período comprendido entre el 2000-2010 , donde se incluyeron a todos los pacientes en los cuales se estableció el diagnóstico histopatológico de Retinoblastoma por el servicio de Patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, los datos de los pacientes participantes se recolectaron de las listas de registro del servicio de Oncología
- B. Diseño de estudio. Retrospectivo, observacional, comparativo y longitudinal.
- C. Criterios de inclusión. Pacientes diagnosticados con retinoblastoma en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional SXXI, y que no recibieron tratamiento previo a su diagnóstico en el período comprendido entre el 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2010.

Criterios de no inclusión. Los pacientes diagnosticados de retinoblastoma en otra unidad y que recibieron tratamiento previo a su ingreso al Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional SXXI.

Criterios de eliminación. Los pacientes quienes no cuenten con expediente clínico completo o falta de reporte histopatológico por el servicio de patología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI

- D. Desarrollo del estudio. El presente estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período comprendido entre el 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2010, donde se incluyeron a todos los pacientes en los cuales se estableció el diagnóstico histopatológico de Retinoblastoma por el servicio de Patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, los datos de los pacientes participantes se recolectaron de las listas de registro del servicio

de Oncología. Posteriormente se revisaron los expedientes y se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, fecha de diagnóstico, se estadificaron nuevamente según las dos escalas utilizadas en el presente estudio (Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma y el Sistema de Estadificación Modificado del Hospital de St. Jude para la estadificación del retinoblastoma), fecha de última cita, fecha de recaída, fecha de defunción, afectación unilateral, bilateral o trilateral; para así calcular la sobrevida global y libre de enfermedad según las dos escalas de estadificación, y por estadio, se recabaron los datos sobre el tratamiento utilizado tanto de quimioterapia como de radioterapia.

E. Descripción de variables

Tabla 5. Descripción de variables del estudio

Variable	Tipo de variable	Definición	Medición	Escala de medición	Unidad de medición
Sobrevida Global	Dependiente	Meses que permanece vivo el paciente desde que se realiza el diagnóstico hasta la última consulta o defunción.	Método de Kaplan-Meier	Cuantitativa Discreta	Meses
Sobrevida Libre de enfermedad	Dependiente	Meses que el paciente pasa libre de enfermedad desde el diagnóstico hasta la recaída.	Método de Kaplan-Meier	Cuantitativa Continua	Meses
Escalas de clasificación	Independiente	Las dos escalas de clasificación en las que se estadificara a los pacientes de este estudio. Sistema de Estadificación modificado del Hospital de St. Jude y El Sistema	Frecuencias de pacientes de acuerdo a cada estadio en cada una de las escalas en estudio	Cualitativa nominal	

		de Estadificación Internacional de Retinoblastoma.			
Escala Modificado del Hospital de St. Jude	Independiente	Sistema para estadificar a los pacientes de acuerdo a la extensión o gravedad del tumor	I, II, III, IV	Cualitativas ordinal	I, II, III, IV
Escala del Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma	Independiente	Sistema para estadificar a los pacientes de acuerdo a la extensión o gravedad del tumor	0, I, II, III, IV	Cualitativa ordinal	0, I, II, III, IV
Edad	Independiente	Cantidad de años cumplidos al momento del diagnóstico.	Meses	Cuantitativa discreta	Meses
Sexo	Independiente	Género a que pertenece nuestro paciente	Masculino o Femenino	Cualitativa nominal	Femenino / Masculino
Tratamiento	Confusión	Haber recibió tratamiento con radioterapia y/o esquema de quimioterapia recibido	Si o No recibió tratamiento	Cualitativa nominal	Si / No

F. Tamaño de la muestra. Al no existir datos en la literatura sobre la evaluación de la sobrevida entre las diferentes subclasificaciones del retinoblastoma, se decidió un tamaño de muestra a conveniencia se incluyeron a los pacientes con diagnóstico establecido por el servicio de patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período comprendido del 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2010.

G. Análisis estadístico. Se utilizó el programa SPSS versión 22.0.

Se realizó estadística descriptiva para el análisis de los datos con porcentajes para las variables cualitativas y medias para las variables cuantitativas.

Estadística inferencial:

- Asociación de frecuencias con χ^2 .
- Supervivencia e intervalo libre de enfermedad mediante los pruebas de Kaplan Meier

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se encuentra dentro de los lineamientos del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación publicada en el diario oficial de la federación el 7 de febrero de 1984, el instructivo de operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

En este estudio se revisaron los expedientes de los pacientes diagnosticados con retinoblastoma en forma retrospectiva por lo que no fue necesario el consentimiento informado, sin embargo se guardó el anonimato y la confidencialidad que el paciente tiene derecho.

Este protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética de Investigación en Salud, con número de registro R-2013-3603-46.

IX. RESULTADOS

El presente estudio se realizó en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período comprendido en enero 2000 a diciembre de 2010, en el cual se obtuvieron los datos de 135 pacientes de las listas del servicio de oncología, de los cuales se excluyeron 3 pacientes por haber recibido tratamiento previo en otra institución y se eliminaron 77 pacientes por no contar con expediente clínico completo; incluyéndose un total de 55 pacientes con diagnóstico histopatológico de retinoblastoma por el servicio de patología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, se identificaron 31 (56%) masculinos y 24 (43%) femeninos, con una relación hombre mujer de 1.2:1.

La edad media al diagnóstico fue de 23.85 meses, con una desviación estándar de 23.05, con un rango entre 1-132 meses; para la enfermedad bilateral se encontraron 30 casos (54.54%) siendo la forma de afectación más frecuente, con una edad media al diagnóstico de 14.34 meses y un rango entre 1-50 meses; la forma unilateral se reportó en 24 casos (43.63%) con una media de edad al diagnóstico de 35.36 meses, con un rango entre 6-132 meses; de la forma trilateral únicamente un caso (1.81%) en un paciente de 7 meses al diagnóstico.

Tabla 6. Distribución de pacientes respecto a afectación de la enfermedad

Enfermedad	Número de pacientes	Porcentaje %	Edad Media al diagnostico
Total	55	100	23.85
Bilateral	30	54.54	14.34
Unilateral	24	43.63	35.36
Trilateral	1	1.81	7

En cuanto al tratamiento los 55 pacientes (100%) recibieron tratamiento con quimioterapia, del total de pacientes solo 3 recibieron tratamiento con radioterapia (5.45%), estos pacientes se encontraban a partir del estadio III en ambas escalas.

Se documentó recaída en 4 pacientes (7.27%), las recaídas se reportaron únicamente a sistema nervioso central.

El estado actual de los pacientes 52 (94.54%) se encuentran vivos, 3 (5.45%) pacientes fallecieron, la causa de muerte fue por progresión tumoral. De los 3 pacientes fallecidos 1 (33.33%) fue masculino, 2 (66.66%) femeninos.

De los pacientes fallecidos los tres presentaban enfermedad bilateral al momento del diagnóstico, se encontraban según la clasificación modificada del Hospital de St. Jude en un estadio IIB, IIID y IVC y según el sistema de Internacional de Retinoblastoma en estadio I, II y IVA. Los tres pacientes presentaron recaída a sistema nervioso central y las causas de muerte fueron por enfermedad metastásica a sistema nervioso central.

Se encontró una sobrevida global de los pacientes a 120 meses de 94.55% (Figura 3).

Presentando una sobrevida libre de enfermedad a 120 meses del diagnóstico de 92.7%. (Figura 4).

La distribución de los pacientes de acuerdo a las dos Escalas de estadificación fueron los siguientes:

Tabla 7. Distribución de los pacientes por la Escala Modificada del Hospital de St. Jude

Estadio	Número de pacientes	Porcentaje %
I B	2	3.63
I C	1	1.81
I D	2	3.63
I E	1	1.81
II A	6	10.90
II B	5	9.09
II C	15	27.27
II D	2	3.63
III A	3	5.45
III C	5	9.09
III D	5	9.09
III E	2	3.63
IV A	2	3.63
IV B	2	3.63
IV C	2	3.63

Y respecto al Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma:

Tabla 8. Distribución de pacientes por la Estadificación Internacional de Retinoblastoma

Estadio	Número de pacientes	Porcentaje %
I	31	58.18
II	9	16.36
III A	7	10.90
IV A 1	4	7.27
IV B 1	2	3.63
IV B 2	2	3.63

Se encontró una sobrevida global entre los estadios de ambas escalas de 94.5%. (Figura 5 y 6)

Tabla 9. Comparación de la sobrevida Global entre las dos escalas de estadificación

Estadios	Escala modificado del Hospital de St. Jude	Escala Internacional de Retinoblastoma
1	100 %	96.8 %
2	95.8 %	88.9 %
3	93.3 %	100 %
4	0 %	50 %
Global	94.5 %	94.5 %

La sobrevida libre de enfermedad fue de 92.7% de acuerdo a los estadios de ambas escalas. (Figura 7 y 8)

Tabla 10. Comparación de la sobrevida libre de enfermedad entra las dos escalas de estadificación

Estadios	Escala modificada del Hospital de St. Jude	Escala Internacional de Retinoblastoma
1	100 %	92.4 %
2	91.5 %	88.9 %
3	93.3 %	100 %
4	0 %	50 %
Global	92.7 %	92.7 %

Se realizaron tablas comparativas para analizar la correlación de los pacientes entre estadios de ambas escalas en estudio, analizándose paciente vivos y pacientes fallecidos.

Para los pacientes vivos en el estadio I - 6 pacientes concordaban en ambas escalas, para el estadio II - 3 pacientes ingresaban en ambas escalas, para el estadio III - 6 de los pacientes y para el estadio IV - 5 pacientes entraban en ambas escalas.

Se encontró una correlación de Pearson entre ambas escalas de 0.834 que relaciona ambas escalas de manera excelente con una diferencia significativamente estadística de $p=0.000$.

Se compararon las frecuencias de pacientes en cada estadio de acuerdo a las dos escalas en estudio, mediante uso de chi cuadrada donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes vivos con una $p=0.000$. Y en el caso de los pacientes fallecidos con una $p=0.199$.

Analizamos los esquemas de quimioterapia recibidos respecto a los estadios de las dos escalas en estudio.

Tabla 11. Tratamiento quimioterapéutico en pacientes con retinoblastoma de acuerdo con el estadio tumoral

ESCALA	ESTADIO	VCR+CFA	VCR+EPI+CFA	VEC	ICE
Escala Modificada del Hospital de St. Jude	I	4	0	2	0
	II	17	5	5	1
	III	0	4	9	2
	IV	0	1	4	1
Escala Internacional de Retinoblastoma	I	13	4	12	2
	II	4	3	1	1
	III	1	2	4	0
	IV	0	1	6	1

VCR: Vincristina, CFA: Ciclofosfamida, VEC: Vincristina+etopósido+carboplatino
ICE: Ifosfamida+Carboplatino+VP-16, EPI: Epirubicina

X. DISCUSIÓN

El retinoblastoma es la séptima neoplasia sólida más frecuente en pacientes pediátricos, la supervivencia de los pacientes varía según el estado socioeconómico y el grado de extensión de la enfermedad al diagnóstico.

En algunos estudios reportados en la literatura se ha observado mayor frecuencia de retinoblastoma en varones, pero otros autores no han confirmado una preferencia racial o de sexo, en ningún estudio se reporta asociación alguna respecto al sexo, nuestro estudio coincide con lo reportado en que los pacientes masculinos son los que con más frecuencia se ven afectados con una relación hombre: mujer de 1.2:1.

Respecto a la edad de diagnóstico, en la literatura se reporta una media entre 20 a 25 meses, siendo encontrada una media al diagnóstico 23.85 meses en el presente estudio, la forma de afección diagnosticada más tempranamente es la enfermedad bilateral con una media de edad a los 14.34 meses, mientras que la forma unilateral que se presentó en 43.63% de los pacientes, diagnosticándose a edades más avanzadas con una media de edad al diagnóstico de 35.36 meses; similar a lo reportado en la literatura universal. Únicamente se presentó un caso de enfermedad trilateral lo que representa el 1.81%, esta se diagnóstico a los siete meses de edad y además contaba con el antecedente de madre afectada con retinoblastoma en la niñez. Lo anterior apoya la teoría de que la enfermedad trilateral puede ser hereditaria. Al parecer el motivo de que la enfermedad bilateral sea detectada más tempranamente, tal vez se deba a que cuando hay afección de ambos ojos son más evidentes los datos clínicos.

En cuanto a la enfermedad bilateral o unilateral, se reporta que del 60-70% es unilateral y de carácter no hereditario y cerca del 30-40% es de carácter hereditario manifestándose de manera bilateral y/o trilateral ⁽⁵⁾. En nuestro estudio la enfermedad bilateral fue la que se manifestó de forma más frecuente en un 54.54%, contrariamente de lo que se reporta en la literatura mundial en donde la forma de afección más frecuente es la unilateral en el momento del diagnóstico, sin embargo en nuestro estudio varios pacientes desarrollaron a los 6 meses la

enfermedad en el ojo contralateral, dicho suceso nos habla de que la enfermedad es de presentación bilateral desde su inicio. El hecho de que la forma de localización bilateral fuera la más frecuente probablemente se deba al tipo de población que manejamos en este nosocomio, ya que nuestra unidad es un centro de referencia nacional y se envían pacientes en ocasiones ya con retraso en el diagnóstico, o dificultades para el diagnóstico en primero y segundo nivel de atención. Cerecedo y colaboradores reportan que “la tasa se modifica por Estados del país en un intervalo de 4.4 casos por millón en niños menores de 15 años para el Distrito Federal y algunos estados del norte de la República, hasta el 24.4 casos por millón para el estado de Chiapas”⁽³⁾.

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 con esto disminuye la sobrevida de los pacientes, en nuestro estudio encontramos una sobrevida global de 94.55% a los 10 años, con una sobrevida libre de enfermedad de 92.73%, muy cercano a lo reportado en la literatura.

El pronóstico vital y visual de los pacientes con retinoblastoma ha mejorado progresivamente según mejora el diagnóstico precoz y se perfeccionan los distintos métodos de tratamiento, posibilitando un tratamiento conservador en un alto porcentaje de casos y alcanzando en la última década cifras de supervivencia del 90-95%. Ésta tasa se reduce ligeramente con el tiempo del 86% a 18 años. En caso de que haya afectación extraocular, la supervivencia disminuye al 50%

La supervivencia global de los pacientes con retinoblastoma en los países desarrollados está determinada por distintas causas de mortalidad, que difieren según la edad de los pacientes. Tanto la supervivencia como las causas de mortalidad dependen del periodo examinado; durante los primeros 4 años de vida de estos pacientes la mortalidad se debe al desarrollo de metástasis y posteriormente a la aparición de segundos tumores primarios, a los que éstos pacientes están genéticamente predispuestos. En nuestro estudio las tres muertes reportadas fueron a causa de metástasis, en dos de los pacientes se presentaron

antes de los cuatro años de edad, como lo reporta la literatura y en un caso siete años después del diagnóstico.

Determinar el estadio de un paciente oncológico implica establecer el grado de extensión anatómica del tumor en su localización primaria y en las metastásicas, si las hubiera. La estadificación es fundamental para seleccionar el plan terapéutico óptimo para cada paciente, aumenta la posibilidad de curación al identificar metástasis de forma precoz, aporta información para valorar el pronóstico del paciente y es esencial para evaluar los factores que influyen en los resultados de nuevos tratamientos.

Existen múltiples escalas de estadificación para el retinoblastoma, las cuales difieren en múltiples aspectos, como la enfermedad extraocular, intraocular, la preservación de la visión, así como el riesgo de recaída a nivel extraocular.

Nosotros al observar que existen múltiples escalas para la estadificación de pacientes con retinoblastomas, con múltiples subclasificaciones, no muy prácticas y confusas, comparamos las dos escalas más utilizadas y tratamos de demostrar que ambas tienen una sobrevida similar, que no existirían diferencias entre ambas y con esto poder inclinarnos hacia el uso de la escala que fuera más fácil de utilizar. Al analizar estas escalas encontramos que existe una buena correlación entre ambas, las principales diferencias entre ambas se presentan en los estadios I y II con poca correlación y conforme los estadios avanzan las escalas la correlación aumenta, alcanzando una correlación perfecta en el estadio IV.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0.001$ en la sobrevida de los pacientes.

Las dos escalas de uso más frecuentemente utilizadas (que difieren en varios aspectos) son la Escala de estadificación modificado del Hospital de St. Jude que delimita más detalladamente las estructuras anatómicas del ojo, partiendo de 3 puntos histopatológicos de los ojos enucleados que se han relacionado con el riesgo de recidiva extraocular que son invasión del nervio óptico, la coroides y la

esclerótica contrariamente a la Escala de estadificación Internacional de Retinoblastoma quien lo hace de una forma más general y no delimitando tan detalladamente la invasión al ojo, únicamente partiendo de ojos preservados hasta enfermedad metastásica.

Consideramos que para que un sistema de clasificación pueda ser utilizado internacionalmente es que tenga una reproducibilidad aceptable. Lo cual presentan ambas escalas en estudio. Si aun no contamos con un sistema de estadificación uniforme y de aceptación mundial, cada centro hospitalario debe utilizar la escala que se adecue a su tipo de pacientes, incidencia, extensión de la enfermedad de su población. Para nuestro tipo de población resulta más conveniente utilizar la Escala modificada del Hospital de St. Jude.

Si debemos reconocer que en el caso de la Escala Internacional de retinoblastoma es más sencilla, fácil de usar y hasta cierto punto más amigable marca un punto de partida entre la enfermedad confinada al ojo, extensión regional y enfermedad metastásica sin embargo no relaciona adecuadamente el pronóstico de sobrevivida de los pacientes. Esta escala tiende a estadificar a los pacientes más benignamente o en su caso subestimar el estadio de los pacientes sobretodo en estadios tempranos, encontrando con esta escala al 56% de los pacientes en estadio I y un 16% de los pacientes en un estadio II. Al contrario de la escala del Hospital de St. Jude que estadifica a los pacientes con mayor riesgo en estadios intermedios o avanzados, donde el 50% de los pacientes se encontraban en estadio II y un 27% en estadio III.

Aparentemente ambas escalas predicen un mayor riesgo de fracaso del tratamiento en cuanto la enfermedad se acerca a estadios más avanzados, con lo cual cumple el objetivo.

La escala modificada del Hospital de St. Jude es más clínica, puede ser utilizada fácilmente por médicos pediatras, abarca todo el espectro de la enfermedad, incluyendo información de fondo de ojo para evaluar la probabilidad de conservación del ojo afectado y grado de la enfermedad de acuerdo con la

extensión del tumor a través del ojo y más allá, por lo tanto estimar el pronóstico para la supervivencia aparte de preservación ocular. Permitiendo la agrupación de los pacientes con un riesgo aumentado de recidiva extraocular. Sin dejar de mencionar que es una escala fácilmente reproducible. Predice mejor el pronóstico de los paciente ya que los paciente fallecidos en este estudio estaban en etapas II, III y IV que es congruente con lo que se menciona en la literatura, contrariamente a lo que se observa con la Escala Internacional de Retinoblastoma en el que los pacientes fallecidos se observaron en estadio I, II y IV.

Con la Escala Modificada del Hospital de St. Jude la morbilidad aumenta y la sobrevida disminuye en cuanto los estadios avanzan; encontrando una sobrevida para el estadio I 100%, estadio II 95.8%, estadio III 93.3%, estadio IV 0% como es de esperarse.

Además la Escala Modificada del Hospital de St. Jude estadificó a los pacientes y de acuerdo a esto, el esquema quimioterapéutico recibido; que concuerda con los protocolos internacionales.

Nosotros nos inclinamos a que la escala que predice de mejor manera la sobrevida de los pacientes con retinoblastoma es la Escala Modificada del Hospital de St. Jude ya que conforme los estadios avanzan la sobrevida disminuye.

El rol del pediatra en el cáncer se lleva a cabo desde la prevención es decir motivar cambios en estilos de vida que conllevan un riesgo aumentado de padecer cáncer; en segundo lugar nuestro papel como pediatras es identificar señales de alerta que permitan un diagnóstico temprano del cáncer, como los estudios de escrutinio de fondo de ojo desde los primeros años de vida. Existen evidencias de que el diagnóstico de pacientes pediátricos con cáncer se ve en ocasiones demorado, debido a sus manifestaciones inespecíficas. Sin embargo existen enfermedades malignas en pediatría con signos específicos como es el caso de la leucocoria en el retinoblastoma, siendo esta manifestación una de las más frecuentes, este signo muestra escasos diagnósticos diferenciales y en cualquiera

que fuera el caso necesita la valoración por un especialista. El estrabismo es un motivo de consulta frecuente en pediatría y afortunadamente este signo en la mayoría de los casos no se debe a retinoblastoma, sin embargo el estrabismo suele ser uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con retinoblastoma durante el primer año de vida, por lo que el pediatra debe de tomar como signos de alarma el estrabismo en especial a los niños menores de un año y aquellos con estrabismo progresivo y enviarlos de inmediato a valoración con el oftalmólogo.

Los pediatras juegan un papel clave en el diagnóstico de tumores oculares, ya que a menudo son los primeros en detectar los trastornos oculares, que en la mayoría de las veces no son percibidos por los padres. Reconocer los signos y síntomas de los pacientes lo antes posible con una evaluación de la visión, un examen de fondo de ojo por el pediatra resulta de vital importancia para detectar alteraciones visuales y patologías de forma temprana que requieren de una detección precoz a fin de prevenir secuelas graves al detectarse tardíamente. El examen oftalmológico por el pediatra debe de realizarse desde el nacimiento y realizarse en cada visita de seguimiento con el pediatra, es importante que los pediatras tengan contacto con un oftalmólogo con experiencia en el tratamiento de niños. El escrutinio oftalmológico por el pediatra comienza desde el nacimiento, posteriormente a los 6 meses nosotros en nuestro trabajo encontramos que las medias de edad al diagnóstico eran a los 14, 24 y 35 meses de edad con lo que sugerimos la revisión periódica cada 6 meses a fin de detectar casos incipientes de retinoblastoma y detectarlo en estadios tempranos para evitar manejos agresivos y tratar de preservar la visión.

Existen evidencias bibliográficas que demuestran que hay una demora en el diagnóstico del retinoblastoma en países en desarrollo, explicando así la mayor frecuencia de formas extraoculares. En nuestro país la demora del diagnósticos de retinoblastoma , probablemente se debe a que una alta proporción de pacientes acude al pediatra y este probablemente recibe escasa información sobre esta patología , restando a veces importancia a los signos clínicos, perdiéndose una oportunidad clave para el diagnóstico temprano de retinoblastoma.

En ocasiones la demora al diagnóstico es por la falta de información sobre esta patología, con esto sugerimos que es necesario difundir los signos y síntomas de presentación de este tumor en la población general, para así lograr un diagnóstico temprano. Con lo que nosotros creemos que deben aumentarse los esfuerzos en concientizar a la población y a la comunidad médica de la importancia del diagnóstico precoz.

Los pediatras también deben informar e instruir a los padres sobre trastornos oftálmicos, tales como estrabismo y leucocoria en un ojo normal. Butros et al. reporta que los padres reconocen los primeros signos y síntomas en la mayoría de los casos hasta en un 75%. En el 30 % los padres buscan ayuda médica inmediatamente, pero los médicos de atención primaria no refieren al paciente a un especialista de inmediato. Concluyendo que los lactantes o niños con leucocoria siempre deben ser referidos para un examen oftalmológico independientemente de si se observa reflejo rojo o se encuentra ausente.²³

Los sistemas de estadificación son esenciales para guiar a los oncólogos en la asignación de tratamiento basado en el estadio de la enfermedad.

Los sistemas de estadificación reconocen diferentes subetapas, basando únicamente la modalidad terapéutica de acuerdo a la etapa en la que esta y no las subetapas de cada una de las escalas, no encontrando diferencias en los tratamientos utilizados.

Prácticamente, sería deseable mantener el número de subetapas a un mínimo. Un sistema de estadificación ideal debe incluir sólo aquellas subetapas necesarias para predecir significativamente el resultado o para dictar un cambio en la terapia. De acuerdo con la serie analizada, el 100% de los niños fueron sometidos a enucleación del ojo con mayor afección y a quimioterapia sistémica. Por lo tanto, las subetapas podrían omitirse de forma segura para la estadificación.

En la actualidad, la supervivencia del paciente pediátrico con cáncer ha mejorado de forma significativa, gracias al diagnóstico oportuno y los avances terapéuticos logrados, basados en la mejor modalidad terapéutica local, técnica quirúrgica, esquema de quimioterapia que sea altamente eficiente y con menor toxicidad.

Todo ello permite el mejor tratamiento del tumor primario y una citorreducción efectiva. Los pacientes con retinoblastoma se han beneficiado con estos logros. La sobrevida de los pacientes con retinoblastoma se asocia al estadio de la enfermedad, pero además tiene influencia primordial el nivel socioeconómico y cultural de los países estudiados, siendo mayor la sobrevida en los países desarrollados.

La sobrevida global en los pacientes pediátricos es mayor del 90 % cuando el compromiso es exclusivamente ocular; sin embargo, esta tasa disminuye de forma significativa cuando la enfermedad tiene manifestaciones extraoculares, reduciéndose hasta un 50 % cuando se presentan. Este número concuerda con el estudio presente realizado.

XI. CONCLUSIONES

Se encontró una sobrevida global de 94.55% a 120 meses.

Se encontró un intervalo libre de enfermedad de 92.73% a 120 meses.

Es fundamental determinar el estadio de un paciente con retinoblastoma ya que permite establecer el grado de extensión anatómica del tumor y de las metástasis. Determinar el estadio de la enfermedad es fundamental para seleccionar el plan terapéutico óptimo para cada paciente, aumenta la posibilidad de curación al identificar metástasis de forma precoz, aporta información del pronóstico del paciente y es esencial para evaluar los factores que influyen en los resultados de nuevos tratamientos.

La escala que predice de mejor manera la sobrevida de los pacientes con retinoblastoma es la del Hospital de St. Jude ya que es fácilmente reproducible en cualquier centro hospitalario, abarca todo el espectro de la enfermedad y por lo tanto estimar el pronóstico de supervivencia aparte de preservación ocular.

Se debe mantener el número de subetapas a un mínimo. Incluyendo sólo aquellas subetapas necesarias para predecir significativamente el resultado o para dictar un cambio en la terapia.

La sobrevida global en los pacientes pediátricos es mayor del 90 % cuando el compromiso es exclusivamente ocular, la tasa disminuye cuando la enfermedad tiene manifestaciones extraoculares, reduciéndose hasta un 50 % cuando se presentan.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Fajardo-Gutiérrez A et al. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (Supl 1): 43-70
2. Leal-Leal C., Flores Rojo M., Medina Sansón A. y cols. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol* 2004; 88 (8): 1074-1077.
3. Cerecedo Díaz F., López Aguilar E., Rivera Márquez H. y cols. Supervivencia y aspectos clínicos del retinoblastoma, *An Pediatr* 2003; 58(1): 3-9.
4. Rivera Luna R. Rutas críticas en la Evaluación y Tratamiento de los Niños con Cáncer. 1a ed., México: Editores de textos Mexicanos, 2009. 230p.
5. Mehta M., Sethi S., Pushker N. y cols. Retinoblastoma, *Singapore Med J* 2012; 53(2):128.
6. Suri M., Young I. Genetics for Pediatricians.1a. ed., Londres: Remedica Publishing, 2004. 308p.
7. Chintagumpala M., Cheves Barrios P., Paysse E. A. y cols. Retinoblastoma: Review of Current Management. *The oncologist* 2007; 12: 1237-1246.
8. Chantada G., Doz F., C. Antoneli C. y cols. A proposal for an International Retinoblastoma Staging System. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:801-805.
9. Pratt C., Fontanesi J., Lu X. y cols. Proposal for a New Staging Scheme for Intraocular and Extraocular Retinoblastoma based on an Analysis of 103 globes. *The Oncologist* 1997; 2: 1-5.
10. Meel R., Radhakrishnan V., Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma, *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 2012;33 (2) 80-87.
11. Chantada G., Sampor C., Bosaleh A. y cols. Comparison of Staging Systems for Extraocular Retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol* 2013:1-8.
12. Sastre X., Chantada G., Doz F. y cols. Proceedings of the Consensus Meetings From the International Retinoblastoma Staging Working Group on the Pathology Guidelines for the Examination of Eucleated Eyes and Evaluation of Prognostic Risk Factors in Retinoblastoma, *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133 (8):1199-1202.
13. Graaf P., Barkhof F., Moll A. y cols. Retinoblastoma: MR Imaging Parameters in Detection of tumor Extent, *Radiology* 2005; 235 (1):197-20
14. Grabowski E., Abaramson D. Intraocular and Extraocular retinoblastoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1 (4):721-735.
15. Rodríguez C., Wilson M., Chantada G. y cols. Retinoblastoma: One World, One Vision, *Pediatrics* 2008; 122 (3):763-770.
16. Murphree L. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005; 18 (1): 41-53.
17. Friedman D., Himelstein B., Shields C. y cols. Chemoreduction and Local Ophthalmic Therapy for Intraocular Retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18 (1): 12-17.
18. Chantada G., Fandiño A., Dávila M. y cols. Results of a Prospective Study for the Treatment of Retinoblastoma. *Cancer* 2004;100(4):834-842.

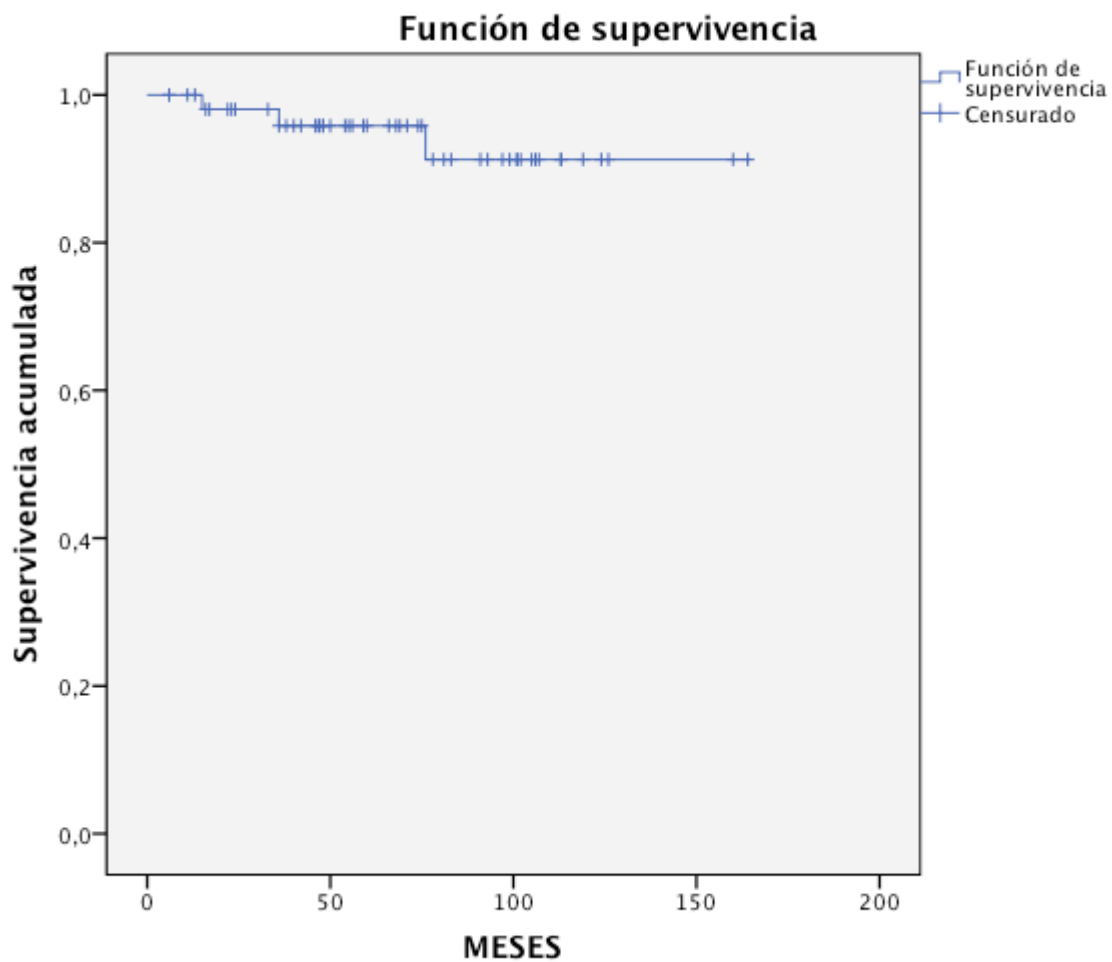
19. Villamil J., Quintero L., Serrano R., Consideraciones clínicas, diagnósticas y de tratamiento en retinoblastoma. Med UNAB 2011; 14 (3): 180-187.
20. Radhakrishnan V., Kumar R., Malhotra A. y cols. Role of PET/CT in Staging and Evaluation of Treatment Response After 3 Cycles of Chemotherapy in Locally Advanced Retinoblastoma: A Prospective Study. The Journal of Nuclear Medicina 2012; 53 (2): 191-198.
21. Abramson DH., Frank CM., Susman M. y cols. Presenting signs of retinoblastoma . J. Pediatr 2008; 132: 505-508.
22. Lorne B., Brunet-Colvey J., Bell V. Y cols. National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care. Can J Ophthalmol 2009; 44 (2)
23. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. Pediatrics. 2002;109:e45
24. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_270_13_RETINOBLASTOMA/270GER.pdf

XIII. ANEXOS

Hoja de recolección de datos

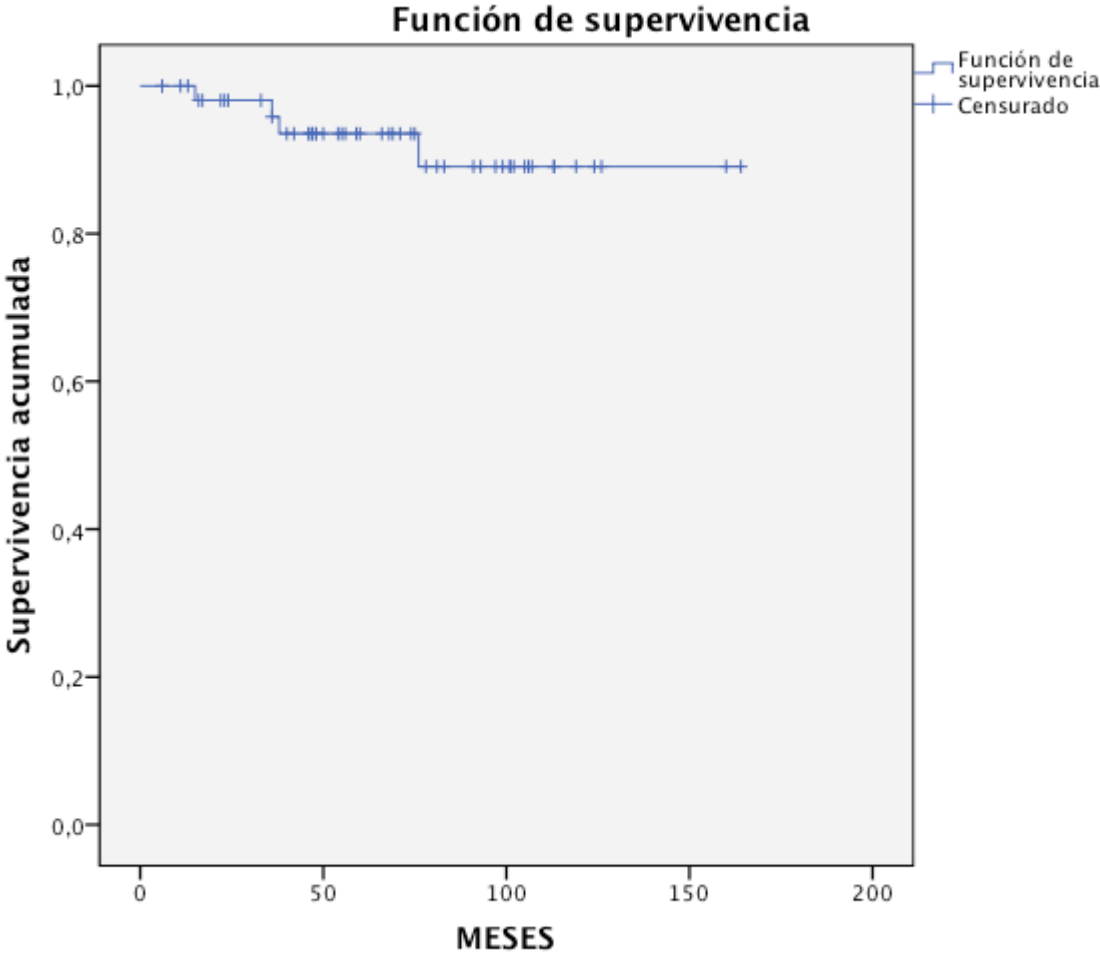
Nombre:							
Nss:			Edad:				
Sexo:		Femenino		Masculino			
Fecha de diagnostico:							
Ojo afectado:		Izquierdo		Derecho		Bilateral	
Estadio según el Sistema de Estadificación Modificado del Hospital de St. Jude							
Estadio según el Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma:							
Tratamiento:	Quimioterapia				Radioterapia		
	Vincristina + Ciclofosfamida	Ifosfamida+ carboplatino + etoposido	Vincristina+ carboplatino + etoposido	SI	NO		
Fecha de ultima cita:							
Fecha de recaída:							
Muerte:							

Figura 3. Sobrevida Global a 120 meses de Pacientes de Retinoblastoma



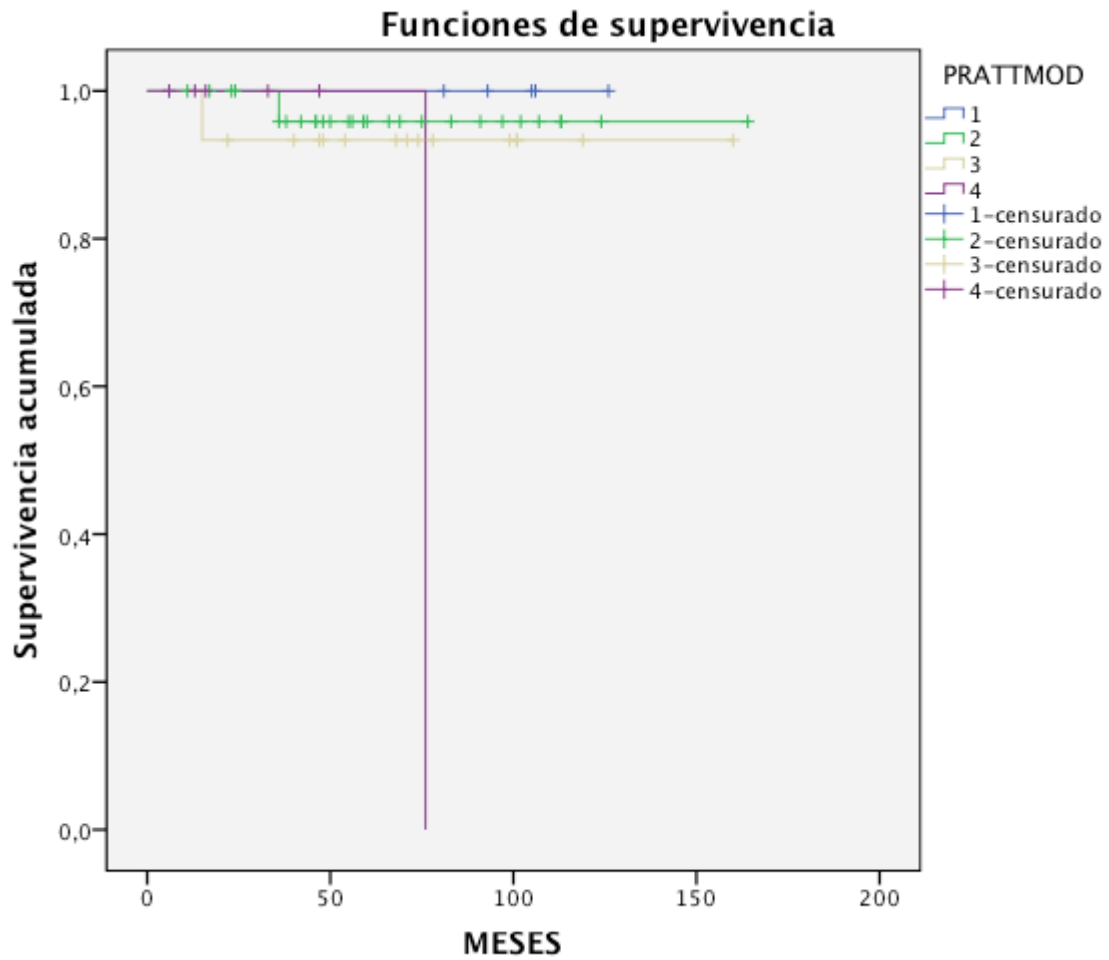
Sobrevida Global de pacientes con Retinoblastomas a 120 meses fue de 94.55%

Figura 4. Sobrevida Libre de enfermedad a 120 meses en pacientes con Retinoblastoma



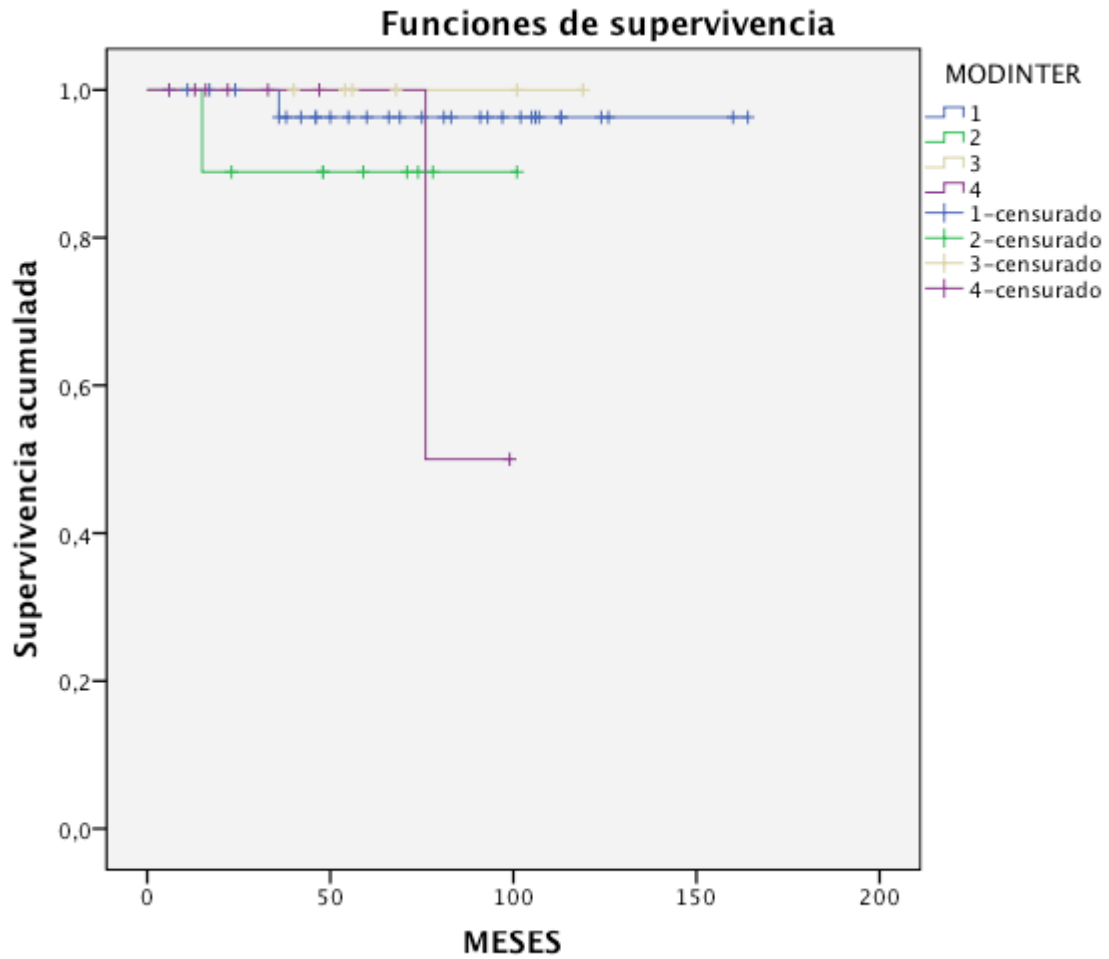
Sobrevida Libre de enfermedad a 120 meses en pacientes con Retinoblastoma de 92.73%

Figura 5. Sobrevida Global por estadios de la Escala modificada del Hospital de St. Jude.



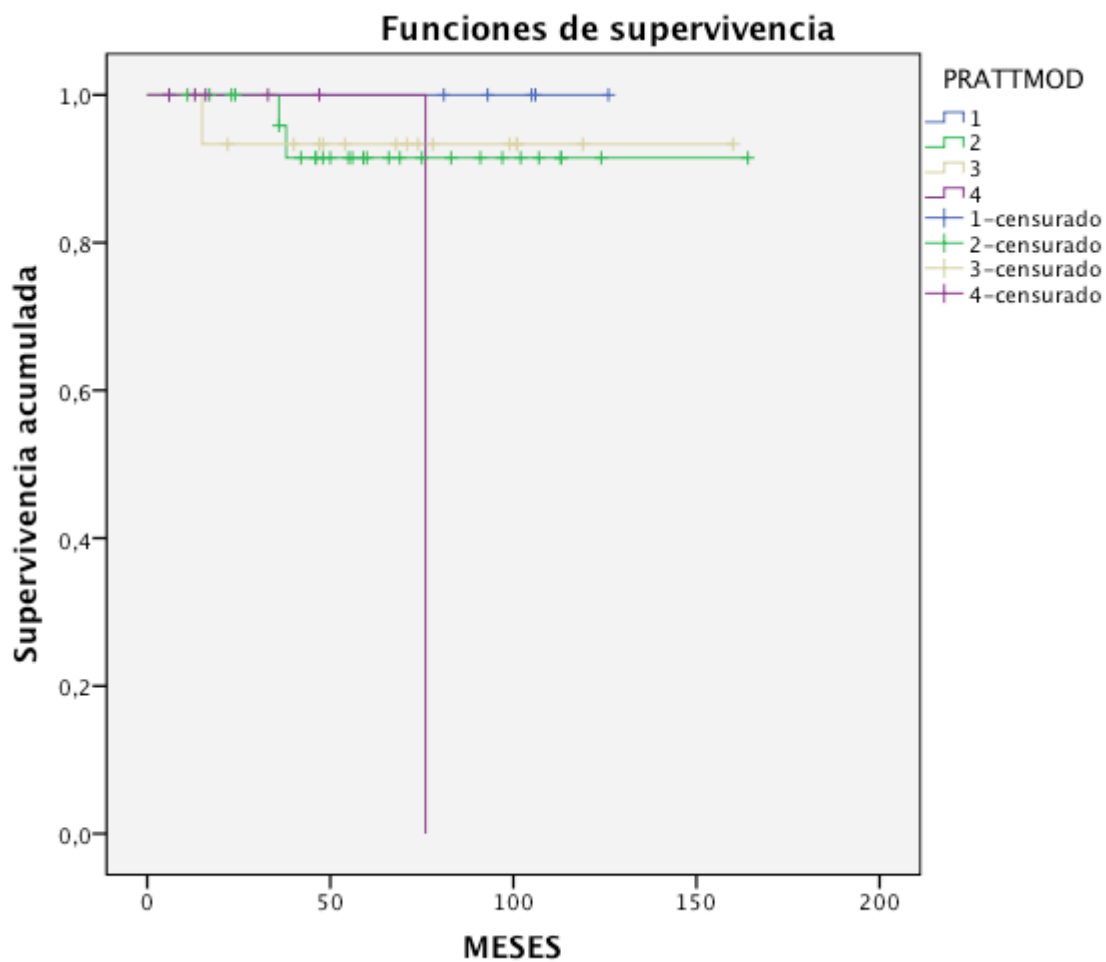
Sobrevida Global por estadios de acuerdo a las Escala Modificada del Hospital de St. Jude.
 Estadio I 100%, Estadio II 95.8%, Estadio III 93.3%,
 Estadio IV 0%.

Figura 6. Sobrevida Global por estadios de acuerdo a el Sistema Internacional de Retinoblastoma



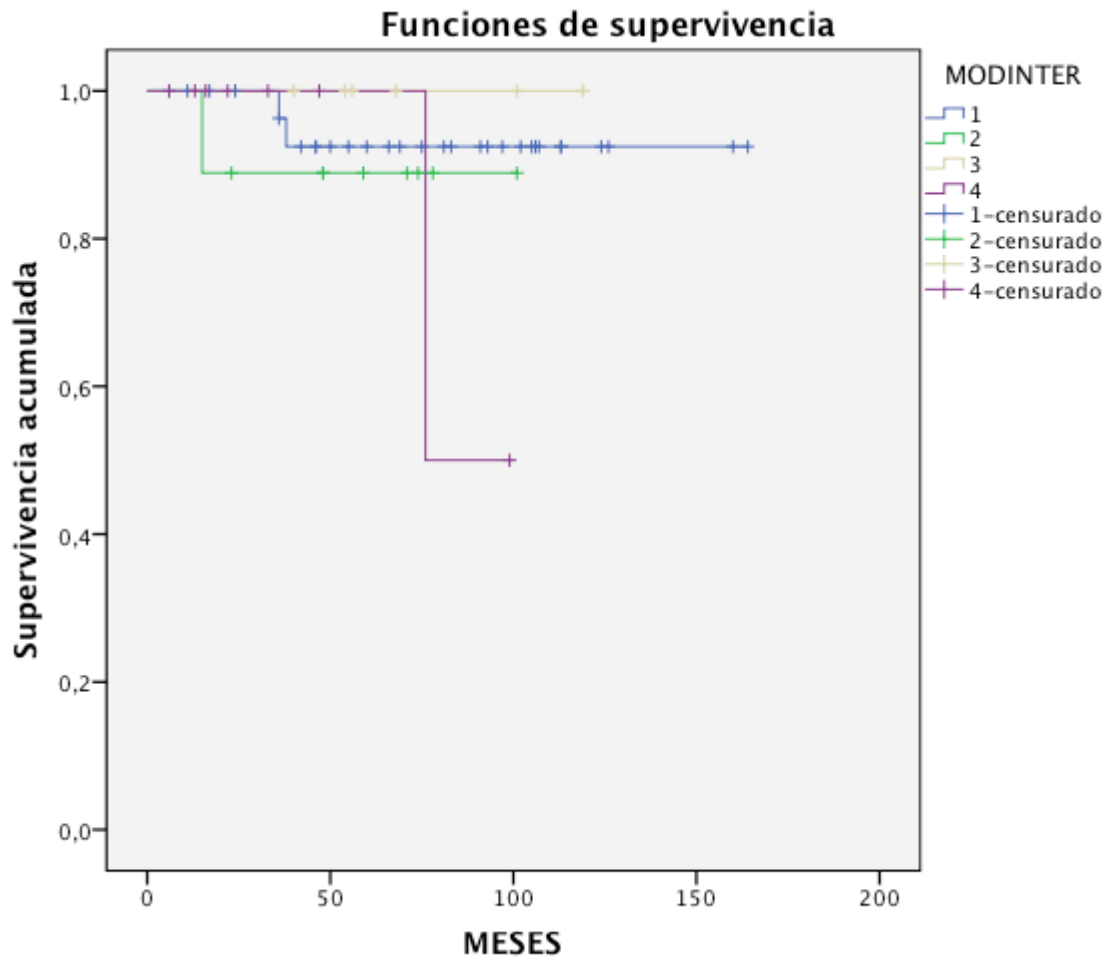
Sobrevida Global por estadios de acuerdo a las Escala Internacional de Retinoblastoma.
 Estadio I 96.3%, Estadio II 88.9%, Estadio III 100%,
 Estadio IV 50%.

Figura 7. Sobrevida Libre de Enfermedad por estadios de la Escala modificada del Hospital de St. Jude.



Sobrevida Libre de Enfermedad por estadios de acuerdo a la Escala Modificada del Hospital de St. Jude. Estadio I 100%, Estadio II 91.5%, Estadio III 93.3%, Estadio IV 0%.

Figura 8. Sobrevida Libre de Enfermedad por estadios del Sistema Internacional de Retinoblastoma.



Sobrevida Libre de Enfermedad por Sistema Internacional de Retinoblastoma.
 Estadio I 92.4%, Estadio II 88.9%, Estadio III 100%,
 Estadio IV 50%.