



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**PRESERVACION OCULAR EN NIÑOS CON RETINOBLASTOMA EN  
CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2001 AL 2012.**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
P E D I A T R I A**

**PRESENTA:  
DRA. MELISA LOPEZ PERALTA**

**ASESORES DE TESIS:  
DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE  
DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX  
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER**



**CD. MX, FEBRERO 2016**



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**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**  
**HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**  
**HOJA DE FIRMAS**

---

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DR.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE  
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX  
JEFA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. MELISA LOPEZ PERALTA  
MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER  
INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA  
CLÍNICA CMNSXXI



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 11/12/2015

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PRESERVACION OCULAR EN NIÑOS CON RETINOBLASTOMA EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2001 AL 2012.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-166

ATENTAMENTE

**DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**PRESERVACION OCULAR EN NIÑOS CON RETINOBLASTOMA EN  
CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2001 AL 2012.**

# **AGRADECIMIENTOS**

## **A DIOS**

Agradezco a dios la fuerza que me ha dado en cada momento y la oportunidad que me ha brindado para ir cumpliendo cada una de mis metas. Asi como día a día me ha ido llevando de la mano para vencer cualquier obstáculo con amor.

## **A MI FAMILIA**

Gracias por cada uno de sus consejos, por creer en mí, por su compañía. Auryn gracias por caminar a mi lado estos tres años por tus palabras de aliento siendo mi angelito que con un abrazo me transmitía todo su amor.

Gracias papa por apoyarme económicamente para culminar este gran proyecto.

Gracias mama por que siempre has estado conmigo por enseñarme la importancia de la superación y por que sin ti jamás habría llegado hasta aquí.

Gracias por siempre haber confiado en mi , por darme siempre ese apoyo cuando mas lo he necesitado, por ser mi compañera de viaje, mi complice.

## **A MIS MAESTROS**

Agradezco por cada una de sus enseñanzas, sus consejos, su paciencia y esa entrega que han tenido con cada uno de nosotros para transmitirnos sus conocimientos

## INDICE

RESUMEN	1
MARCO TEORICO	2
JUSTIFICACION	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACION	14
HIPOTESIS GENERAL	14
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
FACTIBILIDAD	16
TAMAÑO DE LA MUESTRA	17
RESULTADOS	17
DISCUSION	25
CONCLUSION	25
ANEXOS	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA	28



SUSANA ANAYA-AGUIRRE, SANDRA SÁNCHEZ-FÉLIX, LOPEZ-PERALTA MELISA, MIGUEL VILLASIS-KEEVER

PRESERVACION OCULAR EN NIÑOS CON RETINOBLASTOMA EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2001 AL 2012.

**Resumen:** En México, el retinoblastoma; representa 4.3 % de los cánceres en niños, constituyendo la segunda neoplasia en menores de un año de edad y la tercera en uno a cuatro años. Tumor primario ocular más frecuente de la edad pediátrica. Se origina en los foto receptores retinianos y representa el 3% de todos los canceres durante la infancia. La edad aproximada del diagnóstico es a los 18 meses y en el 80% ocurre después de los 3 a 4 años de edad. Aproximadamente dos tercios de los pacientes se presentan con enfermedad unilateral y el restante lo hace con bilateral (1). **Justificación:** Es importante determinar las características de los pacientes que lograron una preservación ocular según la clasificación internacional de retinoblastoma de los grupos A B o C que no afecten el área macular de Reese–Ellsworth del grupo I-IV. **Objetivos:** Determinar las características de los pacientes pediátricos con retinoblastoma en el periodo comprendido del 2001 al 2012 que lograron tener una preservación ocular. **Material y métodos:** Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo. A los pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma con los criterios de selección se realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia, registros electrónicos médicos incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados; determinándose las características de los niños que lograron tener preservación ocular. **Análisis estadístico.** Se realizó determinando la frecuencia de niños que fueron preservados de un ojo con diagnóstico de retinoblastoma, también se analizaron las curvas de Kaplan Meier para conocer su sobrevivida, se describirán también las características de cada uno de estos pacientes en orden de frecuencias. **Resultados:** De 65 se preservaron 12 ojos esto pudiera haber surgido de los estadios en los que llegaron los pacientes al momento del diagnóstico, las razones fueron; 25 pacientes llegaron al momento del diagnóstico con desprendimiento de la retina, 13 con afección extensa a la macula, 15 con pérdida de la visión. De los 12 pacientes que tuvieron preservación ocular se les preservó con lasser a 8 por haber tenido una enfermedad con dimensiones de 4.5mm de base y con profundidad menor a 2.5mm, sin evidencia de siembras vítreas y se les preservó con crioterapia 4 pacientes por haber tenido lesiones periféricas menores de 3.5mm de base, con profundidad menor de 2.0mm. **Conclusión:** La preservación ocular fue lograda en 12 pacientes =18.46%; a 8 pacientes se les preservó con lasser y a 4 pacientes con crioterapia.

## MARCO TEORICO

### ANTECEDENTES

El retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente en la infancia, representando alrededor del 4% de todos los cánceres presentes en niños menores de 15 años, produciéndose en aproximadamente 1 de cada 20 000 recién nacidos vivos (1,2,3).

### EPIDEMIOLOGIA

En México la presentación ocurre en una edad promedio de 2 años para el tipo unilateral y de un año para el bilateral, hasta un 15% de los casos están asociados con una mutación de novo (4).

La edad materna avanzada se ha asociado con un aumento en la incidencia del retinoblastoma, así como la fertilización in vitro la cual aumenta de 5 a 7 veces el riesgo (5).

La supervivencia es menor en países en vías de desarrollo y se han publicado tasas globales menores de 50% en algunos países, la mejoría no debe depender del tratamiento de la enfermedad si no de un diagnóstico temprano y de un manejo multidisciplinario (6).

### ANALISIS GENETICO

El retinoblastoma se presenta en forma hereditaria del 25 a 30% y no hereditaria del 70 a 75%. La enfermedad hereditaria se define por la presencia de una mutación en la línea germinal del gen *RB1*. Esta mutación en la línea germinal puede ser heredada de un progenitor afectado o se puede haber presentado en el útero. La presencia de antecedentes familiares positivos o de enfermedad bilateral o multifocal puede indicar una enfermedad hereditaria.

El retinoblastoma hereditario se puede manifestar como enfermedad unilateral o bilateral. La penetrancia de la mutación *RB1* probablemente depende de

modificadores genéticos simultáneos, como *MDM2* y *MDM4* (7). Se presume que todos los niños con enfermedad bilateral y aproximadamente 15% de los pacientes con enfermedad unilateral tienen la forma hereditaria, a pesar de que solo uno de los padres está afectado.

En el caso del retinoblastoma hereditario, los tumores tienden a ser diagnosticados a una edad más temprana que en la forma no hereditaria de la enfermedad (8).

Aproximadamente 5 a 10% de los niños con retinoblastoma hereditario presenta quistes en la glándula pineal detectados por IRM; estas anomalías císticas se deben distinguir del pineoblastoma que normalmente define un retinoblastoma trilateral (9).

Los pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad, retinoblastoma bilateral y aproximadamente un 15% de los pacientes con retinoblastoma unilateral son portadores de mutaciones constitutivas en uno de los alelos del gen del retinoblastoma que le predispone a desarrollar retinoblastoma (10).

Para determinar si un paciente de retinoblastoma tiene una mutación en el gen *RB1*, se pueden examinar muestras de sangre o del tumor. Una vez que se identifique la mutación genética del paciente, se pueden examinar otros miembros de la familia para detectar directamente la mutación. El gen *RB1* se ubica dentro de la banda q14 del cromosoma 13. La secuenciación de exón por exón del gen *RB1* demuestra una mutación en la línea germinal en 90% de los pacientes de retinoblastoma hereditario (11).

Puede haber una posible relación entre el tipo de mutación en *RB1* y la incidencia de neoplasias subsecuentes; la pérdida completa de actividad en *RB1* se relaciona con una incidencia más alta de NS (12).

## **CUADRO CLINICO**

Las manifestaciones clínicas varían según el grado de la enfermedad, a pesar de esto la leucocoria es el signo más común de presentación, el cual consiste en un reflejo blanquecino(13,10). El estrabismo es el segundo signo más importante el cual se presenta cuando está involucrada el área macular (2,10).

Los signos y síntomas de presentación atípica comprenden: ojo rojo, doloroso con glaucoma; opacidad de la cornea; disminución de la agudeza visual; hemorragia vítrea; heterocromia o condiciones inflamatoria de este (14).

Cuando se desarrolla el retinoblastoma se vasculariza la retina estableciéndose una circulación de los vasos retinianos. Puede dar siembra vítrea llegando en su diseminación a simular endoftalmitis.

En casos extremos afecta la cámara anterior dando hipopión, sinequias, hiphema y glaucoma neovascular secundario. Puede haber siembra tumoral en la malla trabecular (10).

## **PATOLOGIA Y DIAGNOSTICO**

El retinoblastoma surge de elementos fotorreceptores de la capa interna de la retina. El retinoblastoma indiferenciado se compone de paquetes densos de células pequeñas, redondas, con núcleos hipocrómicos y citoplasma escaso.

Las rosetas de Flexner-Wintersteiner son específicas del retinoblastoma; se componen de un grupo de células columnares bajas, dispuestas alrededor de un lumen central, que está delimitado por una membrana eosinofílica análoga a la membrana externa de la retina normal. El lumen contiene ácido mucopolisacárido, similar al que se encuentra alrededor de los bastones y conos normales, observándose en 70% de los tumores.

Los retinoblastomas se caracterizan por una proliferación celular marcada, como se demuestra ante un recuento alto de mitosis e índices de rotulación MIB-1

extremadamente altos, así como una fuerte inmunorreactividad nuclear difusa para cone-rodhomeobox, que también se conoce como *CRX*, un marcador útil para discriminar un retinoblastoma de otros tumores malignos de células pequeñas y redondas (15).

El retinoblastoma se subdivide dependiendo su patrón de crecimiento. El tumor de crecimiento endofítico crece en la cavidad vítrea, hay vasos dilatados y tortuosos en la base del tumor el vértice es avascular aparentemente; en la forma exofítica el crecimiento tumoral se encuentra en el espacio subretiniano elevando la retina encontrando células retinianas (10).

El retinoblastoma puede diseminarse vía hematológica o por extensión directa por la pared bulbar en la órbita o por el nervio óptico. Entre los factores de riesgo para metástasis y la recurrencia local se encuentra la invasión del nervio óptico posterior a la lámina cribosa, segmento anterior del ojo, o invasión extensiva a las capas oculares (16).

El diagnóstico de retinoblastoma se establece mediante la oftalmoscopia directa, fotografía de campo digital RetCam 120, USG modo A/B tridimensional, TAC y RMN (17).

El punto de partida deberá ser la imagen cerebral, globo ocular, órbita, el sistema nervioso central así como de la glándula pineal con lo cual se comprueba el retinoblastoma, así como nos ayuda a descartar algún tipo de metástasis a este nivel, la modalidad que se prefiere es la tomografía computada (5).

## **ESTADIFICACION**

La clasificación del retinoblastoma es fundamental para la realización de un pronóstico así como para su tratamiento. La primera clasificación creada fue la Clasificación Reese–Ellsworth para el tratamiento conservador de Retinoblastoma la cual predice el pronóstico basado en tratamiento con radioterapia, (13).

**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 disco de diámetro, en o detrás del ecuador
- B. Tumores múltiples, 4-10 discos, en o detrás del ecuador

**Grupo III. Dudoso**

- A. Cualquier lesión anterior al ecuador
- B. Tumores solitarios mayores de 10 discos detrás del ecuador

**Grupo IV Desfavorable**

- A. Tumores múltiples, algunos mayores de 10 discos
- B. Cualquier lesión que se extiende anteriormente en la ora serrata

**Grupo V Muy Desfavorable**

- A. Tumores que afectan más de la mitad de la retina
- B. Siembras en vítreo C. Un disco de diámetro = 1.6 mm

En el 2003 un grupo de expertos en retinoblastoma diseñaron un nuevo sistema para predecir el éxito del tratamiento con quimiorreducción y consolidación focal como primera elección realizando la Clasificación Internacional de Retinoblastoma (1).

GRUPO	RIESGO	Datos específicos
A	Riesgo Muy Bajo	<b>Ojos con tumores pequeños, delimitados y alejados de las estructuras críticas.</b> RB tamaño $\leq 3$ mm*, distancia $\geq 3$ mm de la foveola y $\geq 1,5$ mm del NO. Sin siembras vítreas ni subretinianas.
B	Riesgo Bajo	<b>Ojos con tumores delimitados, de cualquier tamaño y localización sin siembras vítreas ni subretinianas.</b> RB de cualquier tamaño o localización que no pertenezcan al grupo A. Sin siembras vítreas ni subretinianas. Se admite un pequeño manguito de líquido subretiniano de $<5$ mm

C	Riesgo Moderado	<b>Ojos con siembras vítreas o subretinianas <u>FOCALES</u>. Tumores delimitados, de cualquier tamaño y localización.</b> Las siembras deben ser finas y localizadas de forma que sean susceptibles de ser tratadas con placas de braquiterapia. Se admite hasta un cuadrante de líquido subretiniano.
D	Riesgo alto	<b>Ojos con siembras vítreas o subretinianas <u>DIFUSAS</u> o tumores masivos, no delimitados, endofíticos o exofíticos.</b>
E	Riesgo Muy Alto	<b>Ojos destruidos por el tumor.</b> Glaucoma neovascular irreversible. Hemorragia intraocular masiva. Celulitis orbitaria aséptica. Tumor anterior al límite anterior del vítreo. Tumor en contacto con el cristalino. Retinoblastoma infiltrante difuso. Ptoxis o preptisis bulbar.

TABLA III: IRSS. Internacional Retinoblastoma Stage System

Estadio 0: Pacientes tratados de forma conservadora

Estadio I: Ojo enucleado, resección histológicamente completa

Estadio II: Ojo enucleado, restos tumorales microscópicos

Estadio III: Diseminación regional

- a. Órbita
- b. Ganglios preauriculares o cervicales

Estadio IV: Enfermedad Metastásica

- a. Metástasis Hematógenas
  1. Única lesión
  2. Múltiples lesiones
- b. Extensión a SNC (Con o sin otras metástasis)
  1. Lesión prequiasmática
  2. Masa en SNC
  3. Enfermedad en LCR y/o leptomeníngea

TABLA IV: SUBCLASIFICACIÓN EXTENSIÓN EXTRA RETINAL PARA RETINOBLASTOMAS ESTADIOS I y II

N0	Nervio Óptico (NO): libre
N1	NO: Invasión pre o intralaminar
N2	NO: Invasión más allá de la lámina criboides, margen quirúrgico libre
N3	Afectación del margen de resección y/o invasión subaracnoidea.
NX	Desconocido
C0	Coroides: Negativa
C1	Coroides: Afectación menor
C2	Coroides: Afectación masiva
S0	Esclera: No afecta
S1	Esclera: Invasión microscópica
S2	Esclera: Invasión que atraviesa y llega al espacio orbitario

## TRATAMIENTO

El tratamiento del retinoblastoma intraocular ha evolucionado hacia un enfoque más adaptado al riesgo, que tiene como objetivo reducir al mínimo la exposición sistémica a los fármacos, la optimización de la administración de fármacos oculares y la preservación de la visión útil.

El manejo primario del individuo con retinoblastoma depende del tamaño, localización, extensión, bilateralidad del tumor y las condiciones del sujeto. La preservación de la función visual está determinada por el salvamento del globo ocular, el volumen tumoral inicial, las relaciones anatómicas del tumor con la mácula y la papila óptica y los posibles efectos adversos de la terapéutica, como catarata o hemorragia del vítreo(18).

Aunque la enucleación quirúrgica del ojo con retinoblastoma continúa siendo la principal técnica para mejorar la supervivencia, las estrategias terapéuticas conservadoras han cambiado sustancialmente en los últimos años. De tratar el



retinoblastoma con radioterapia externa únicamente, a principios de los 90 se avanzó a nuevos esquemas combinados con quimioterapia y tratamientos locorregionales como crioterapia, termoterapia y fotocoagulación por láser.

## **ENUCLEACION**

Se indica la resección por adelantado del ojo para tumores grandes que llenan el cuerpo vítreo con poca o ninguna probabilidad de restaurar la visión, y en casos de extensión a la cámara anterior o en presencia de glaucoma neovascular. Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar la recidiva orbitaria de la enfermedad, sobre todo en los dos primeros años después de la enucleación (19). La enucleación también se usa como tratamiento de rescate en casos de avance o recidiva de la enfermedad.

## **QUIMIOTERAPIA**

La quimioterapia constituye actualmente la base del tratamiento en el retinoblastoma, los agentes usados deberán ser elegidos de acuerdo a una respuesta máxima con la menor toxicidad posible para los grupos II-III de acuerdo a la clasificación de Reese-Ellsworth y A- B de acuerdo a la clasificación Internacional se deberá utilizar 2 agentes consistiendo de 6-8 ciclos de carboplatino y vincristina los cuales proveen una eficacia similar al uso de carboplatino, vincristina y etopósido durante 6 ciclos cuando se acompaña de una agresiva consolidación.

En el caso de una enfermedad intraocular avanzada Reese-Ellsworth Grupos IV-V y C-E en la Clasificación Internacional la quimioterapia con tres agentes presenta una mejor eficacia (5).

## **TERAPIAS FOCALES**

Los tumores en respuesta a la quimioterapia se calcificaran parcial o completamente clasificándose en Tipo I cuando se encuentra una completa

calcificación del tumor en respuesta; Tipo II cuando se encuentra tumor residual fresco y Tipo III cuando se encuentra una combinación de ambas en respuesta.

Posterior al comienzo de la quimioterapia se utilizarán terapias dirigidas a aquellas partes tumorales las cuales no hayan calcificado. Se deben diferir las terapias focales hasta que se hayan completado por lo menos dos ciclos de quimioterapia para permitir la reducción máxima en el tamaño tumoral para minimizar el daño en la retina que lo rodea.

Las terapias focales con las que se cuenta son el laser argón verde, laser diodo, crioterapia, braquiterapia, quimioterapia periocular y tratamiento intraarterial.

Las terapias focales se seleccionan en base al tamaño y a la localización del tumor. El laser se utiliza comúnmente en el tratamiento de tumores posteriores; en cuanto mas anterior el tumor se puede acceder más fácilmente con crioterapia.

La crioterapia se basa en la aplicación de una criosonda a la esclerótica en la vecindad inmediata del tumor retiniano. Se usa como tratamiento primario o con quimioterapia para tumores menores de 4 discos de diámetro, ubicados en la parte anterior de la retina.

La braquiterapia está reservada para aquellos tumores que no pueden ser consolidados con laser o crioterapia, la quimioterapia periocular puede ser usada para tratar tumoraciones mínimas en vítreo en un intento para evitar la radioterapia (5).

La quimioterapia intrarterial es una técnica invasiva la cual consiste en microcateterización avanzando el catéter desde la femoral hasta la arteria oftálmica (20). El melfalán es la sustancia quimioterapéutica que se utiliza con más frecuencia (21). Otras sustancias, como el topotecán y el carboplatino, también se están probando y administrando solas o combinadas (22).

Esta modalidad sigue en estudio los datos indican que los resultados de este tratamiento en las tasas de rescate ocular son superiores a 80% como terapia de primera línea para pacientes de retinoblastoma intraocular unilateral, aunque las

tasas de rescate en pacientes tratados con otro abordaje conservador que no fue efectivo pueden ser más bajas (23,24).

### **CRITERIOS DE PRESERVACION OCULAR**

- Según la clasificación internacional de retinoblastoma de los grupos A B o C que no afecten el área macular
- Según la clasificación de Reese–Ellsworth del grupo I-IV
- Tumor sin desprendimiento de retina
- Base tumoral de 1.2 mm de diámetro
- Tumor > 5mm de grosor
- Hemorragia vítrea extensa
- Siembras vítreas y subretinianas (A excepción de los casos con ojo único, sin desprendimiento de retina y sin evidencia de daño al nervio óptico, los cambios bilaterales con ambos ojos en etapas C,D,E)

### **RETINOBLASTOMA UNILATERAL**

Se puede ofrecer aplicar abordajes conservadores de rescate ocular, como quimioterapia y tratamientos de control local, para intentar salvar el ojo y preservar la vista (25). Las tasas de rescate ocular se correlacionan con el estadio intraocular. En determinados niños con enfermedad unilateral, el Reese-Ellsworth (R-E) Group se correlacionó con resultados oculares (26).

La administración de quimioterapia mediante una cánula en la arteria oftálmica como tratamiento inicial del retinoblastoma unilateral en estadio avanzado parece ser más eficaz que la quimiorreducción sistémica. En el entorno de un centro multidisciplinario de vanguardia, la quimioterapia intrarterial puede producir tasas de preservación ocular mayores de 80% en pacientes de retinoblastoma unilateral intraocular avanzado (27, 28, 29).

## OPCIONES DE TRATAMIENTO DEL RETINOBLASTOMA BILATERAL

El tratamiento de la enfermedad bilateral depende de la diseminación de la enfermedad en cada ojo.

Habitualmente, la carga de tumor intraocular es asimétrica y el tratamiento se determina según el ojo con enfermedad más avanzada. Si bien puede ser necesaria la enucleación directa de un ojo con enfermedad avanzada y la administración de quimioterapia adyuvante adaptada al riesgo, se puede indicar un abordaje más conservador mediante la administración de quimiorreducción primaria con seguimiento cuidadoso de la respuesta y tratamiento local intensivo.

Las sustancias fundamentales para la quimiorreducción han sido, carboplatino, etopósido y vincristina. La quimioterapia reduce el tamaño de los tumores y permite que la terapia local posterior sea más eficaz (30). Las estrategias del tratamiento difieren a menudo en términos de regímenes quimioterapéuticos y medidas de control local. Mediante este abordaje, el sistema de agrupación de la International Classification of Retinoblastoma ha probado que permite pronosticar el rescate ocular (31,32,33).

- **Grupos A y B:** la quimioterapia sistémica, junto con el control local condujo a tasas de rescate ocular mayores de 90% para la enfermedad intraocular en estadio temprano (31,32).
- **Grupos C y D:** las tasas de rescate ocular con el uso de este abordaje son de 70 a 90% para los ojos del grupo C y de 40 a 50% para los ojos del grupo D (31,32). Sin embargo, con frecuencia es necesaria la RHE para el rescate ocular de los pacientes de enfermedad intraocular más avanzada (32, 33).
- **Grupo E:** el tratamiento de los ojos del grupo E es la enucleación directa. El uso prolongado de quimioterapia sistémica para ojos del grupo E con la intención de evitar o diferir la enucleación se ha relacionado con una supervivencia más baja específica a la enfermedad (34).

El tratamiento del retinoblastoma requiere de un equipo multidisciplinario. El oftalmólogo debe comunicar los hallazgos intraoculares al oncólogo pediatra; una vez que el tratamiento inicia se debe monitorizar pudiéndose modificar el tratamiento en caso de ser necesario (5)

## **JUSTIFICACION**

Es importante determinar las características de los pacientes que lograron una preservación ocular en base a los siguientes criterios:

--Según la clasificación internacional de retinoblastoma de los grupos A B o C que no afecten el área macular

--Según la clasificación de Reese–Ellsworth del grupo I-IV

Tumor sin desprendimiento de retina

Base tumoral de 1.2 mm de diámetro

Tumor > 5mm de grosor

Hemorragia vítrea extensa

Siembras vítreas y subretinianas (A excepción de los casos con ojo único, sin desprendimiento de retina y sin evidencia de daño al nervio óptico, los cambios bilaterales con ambos ojos en etapas C,D,E

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es necesaria la realización de estudios descriptivos que narren las características de los pacientes pediátricos con retinoblastoma que lograron una preservación ocular, con la finalidad de conocerlos y ver si es posible en un futuro lograr preservar más ojos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son las características de los pacientes pediátricos con retinoblastoma que lograron tener preservación ocular?

## **HIPOTESIS GENERAL**

Más del 50% de los niños con preservación ocular en CMN es lograda por la combinación de aplicación de crioterapia o láser concomitante con quimioterapia.

## **OBJETIVO GENERAL**

Se determinaron las características de pacientes pediátricos diagnosticados con Retinoblastoma en el periodo comprendido del 2001 al 2012 que tuvieron preservación ocular.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Se comparo la Sobrevida Global y la Sobrevida Libre de Enfermedad en pacientes pediátricos diagnosticados con retinoblastoma con y sin preservación del globo ocular.

Se determino las características clínicas de los niños con retinoblastoma que fueron preservados de un ojo

Se determino si el uso de quimioterapia concomitante con lasser o crioterapia fue el que otorgo mejores resultados en la preservación ocular.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

**Lugar donde se desarrollo el estudio:** Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de marzo del 2015 a junio del 2015.

**Diseño de estudio:** Estudio descriptivo retrospectivo.

**Población de estudio:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma que recibieron tratamiento en esta unidad durante los años 2001 al 2012.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

**a) Criterios de inclusión:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma en el periodo comprendido de enero del 2001 a diciembre del 2012.

**b) Criterios de exclusión:** Pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimioterapia y radioterapia en otro hospital.

**c) Criterios de eliminación:** Que no se obtengan datos completos del expediente clínico.

La muestra se obtuvo a través de una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los niños ingresados con el diagnóstico de retinoblastoma en el periodo de 2001 al 2012 las variables consideradas fueron: Edad, sexo, sitio de presentación del tumor, la sobrevida global, la sobrevida por estadio, la sobrevida por localización del tumor, la sobrevida según el tipo de cirugía realizada así como también se analizó el tiempo para alcanzar remisión o para inicio de vigilancia global, por estadio, por localización y por el tipo de cirugía realizada.

Los pacientes fueron estudiados con oftalmoscopia directa, tomografía o resonancia de cráneo y orbitas, ultrasonidos oculares, revisiones oculares bajo anestesia por medico oftalmólogo. Así como también se les realizo serie ósea metastasica y gamagrama de huesos con Tecnecio 99, en los estadios III y IV se realizó también biopsia de hueso y aspirado de medula ósea.

### **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2001 al 2012 se les realizo revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes con

retinoblastoma incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinaran todas las características clínicas de estos pacientes que lograron tener una preservación ocular, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2001 al 2012.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

*Análisis estadístico.* El análisis estadístico se realizará determinando las curvas de kaplanmeier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los pacientes preservados y no preservados de un ojo, así como también por frecuencias se analizaran las características de los niños que tuvieron preservación ocular, usado sistema SPSS.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de investigación en salud por lo que no requiere carta de consentimiento informado, ya que solo se va determinar las características clínicas de los niños con retinoblastoma que lograron preservación ocular.

## **FACTIBILIDAD**

### **RECURSOS HUMANOS:**

Pacientes pediátricos con retinoblastoma que recibieron tratamiento citotóxico en CMN la Raza en el periodo comprendido de enero del 2001 a diciembre del 2012.

### **RECURSOS MATERIALES:**

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.



RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

No requiere cálculo del tamaño de la muestra ya que este es un estudio observacional y por tanto se incluirá a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección establecidos

## RESULTADOS

La edad media de presentación de la enfermedad de los pacientes con retinoblastoma bilateral fue de 12 meses y los unilaterales de 24 a 36 meses, fueron 41 hombres y 36 mujeres (figura 1.) 54 casos fueron retinoblastomas Unilaterales, 18 casos fueron bilaterales y 1 caso fue retinoblastoma trilateral (figura 2.) Tres pacientes ingresaron con metástasis al diagnóstico; 1 metástasis a SNC, un caso con metástasis ganglionar y ningún caso con metástasis a medula ósea.

Figura 1. Distribución por sexo de pacientes con Retinoblastoma 2001 al 2012  
CMN La Raza

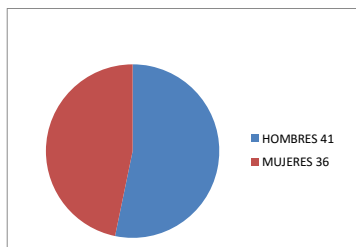
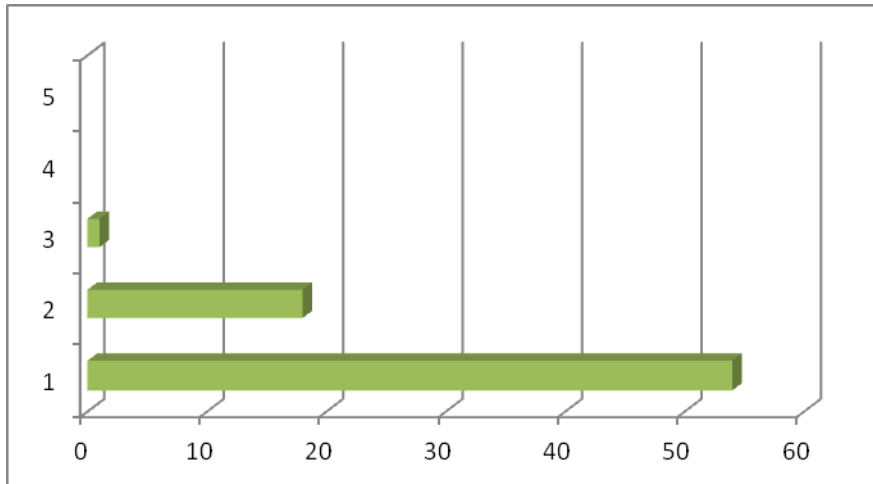


Figura 2. Sitio de presentación o lateralidad del Retinoblastoma 2001 al 2012 CMN La Raza



De acuerdo a la clasificación de Pratt los pacientes fueron estadificados una vez que se les realizó la enucleación: 1 E1b, 26 pacientes E11a, 11 pacientes E11b, 18 pacientes E11c, 4 pacientes E111c, 1 paciente E111d y solo 2 pacientes E1V. (Tabla 1).

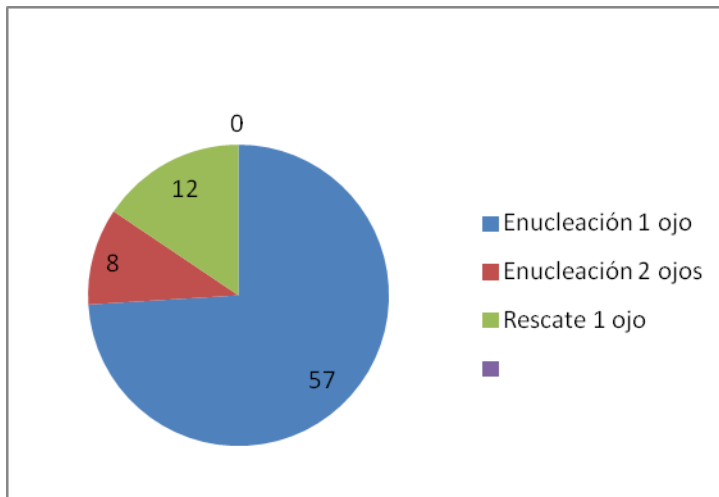
Tabla 1.-Pacientes con Retinoblastoma del CMN La Raza de acuerdo a Estadio

Estadio	Pacientes
Ib	1
IIa	26
IIb	11
IIc	18
IId	14
IIIc	4
IIId	1
IV	2

Al confirmar el diagnóstico histopatológico después de la enucleación los pacientes, recibieron quimioterapia adyuvante consistente en carboplatino 400mg/m<sup>2</sup> día 1, Etoposido 300mg/m<sup>2</sup> en día 1 al 3. (Protocolo nacional e internacional del retinoblastoma), solo aquellos pacientes que tenían infiltración del nervio óptico también recibieron vincristina a razón de 2 mg/m<sup>2</sup> día 1.

Los pacientes con retinoblastoma bilateral recibieron neoadyuvancia con carboplatino a 400 mg/m<sup>2</sup> día 1 y etoposido 100mg/m<sup>2</sup> más vincristina 2 mg/m<sup>2</sup> día 1. Así como aplicaciones de laser o crioterapia con la finalidad de preservar el ojo menos afectado.

La cirugía realizada fue: Enucleación de 1 ojo 57 pacientes, Enucleación de los 2 ojos en 8 pacientes y se logró la preservación ocular en 12 pacientes. (Figura 3)



De 65 pacientes únicamente se preservaron 12 ojos esto pudiera haber surgido de los estadios en los que llegaron los pacientes al momento del diagnóstico, las razones fueron; 25 pacientes llegaron al momento del diagnóstico con desprendimiento de la retina, 13 con afección extensa a la macula, 15 con pérdida de la visión.

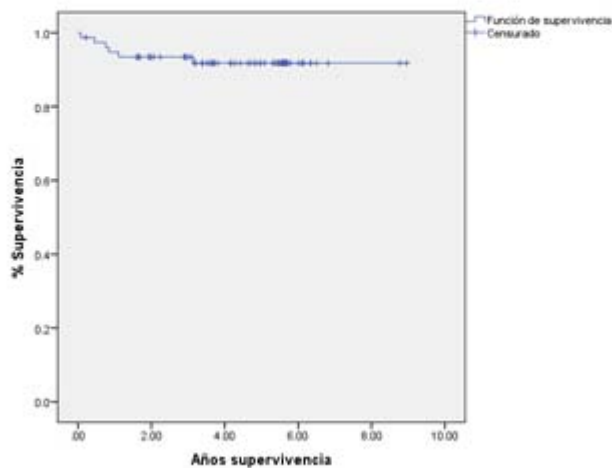
De los 12 pacientes que tuvieron preservación ocular se les preservó con láser a 8 por haber tenido una enfermedad con dimensiones de 4.5mm de base y con profundidad menor a 2.5mm, sin evidencia de siembras vítreas y se les preservó con crioterapia 4 pacientes por haber tenido lesiones periféricas menores de 3.5mm de base, con profundidad menor de 2.0mm.

Posterior a la cirugía los pacientes continuaron su tratamiento de quimioterapia aquellos que se encontraban en El de Pratt recibieron 4 ciclos de quimioterapia,

los EII 6 ciclos, los estadios EIII y EIV recibieron 8 ciclos de quimioterapia. El esquema de quimioterapia para estadios III y IV fue a base de ICE (ifosfamida 2mg/m<sup>2</sup> día 1,2 y 3, así como carboplatino 400mg/m<sup>2</sup> día1 y etoposido 100mg/m<sup>2</sup> día 1,2,3). El paciente que presentó infiltración a SNC se le adiciono temozolamida con buena respuesta.

De los 77 pacientes con Retinoblastoma murieron 6 y 71 pacientes vivieron. La sobrevivida o supervivencia global a 8 años de niños que fueron diagnosticados con retinoblastoma fue del 91.8% en el CMN La Raza. Tiempo promedio de supervivencia de 8.3 años, IC95%=7.8 – 8.8 años.

Fig. 1. Supervivencia global a 8 años.



En la siguiente tabla se expresa la sobrevivida global por estadio que fue alcanzada:

**Supervivencia global** a 8 años: 91.8%

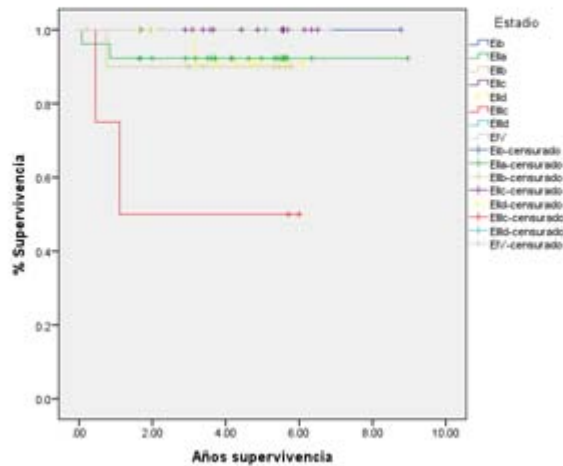
Tiempo promedio de supervivencia: 8.3 años, IC95% = 7.8 – 8.8 años

**Por estadio:P = 0.06**

ESTADIO	N	%
Ib	1	100
IIa	26	92.3
IIb	11	90
IIc	18	100

IIId	14	90.9
IIIc	4	50
IIId	1	100
IV	2	100

Fig. 2. Supervivencia global por estadio.

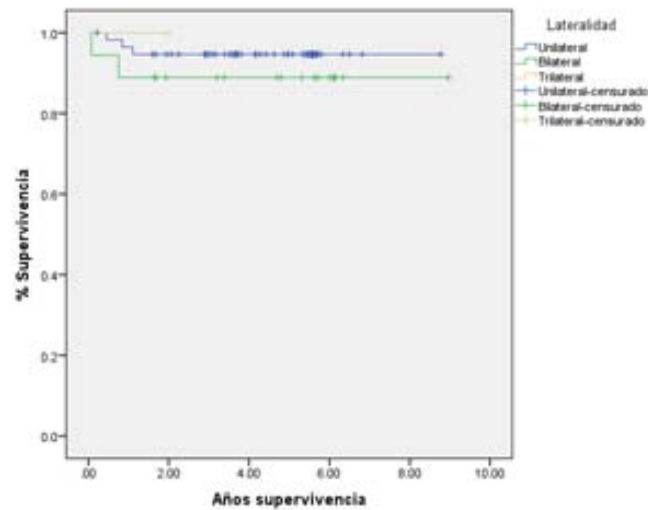


Los pacientes que presentaron Retinoblastoma Unilateral fueron 54, de los cuales tuvieron una sobrevida global de 94.7%, Los bilaterales fueron 18 pacientes, de los cuales tuvieron una sobrevida global del 88.9%, Solo un caso fue trilateral y está con vida.

**Supervivencia global: Por localización: p = 0.64**

Localización	N	%
Unilateral	54	94.7
Bilateral	18	88.9
Trilateral	1	100

Fig. 3. Supervivencia global por sitio presentación tumor.

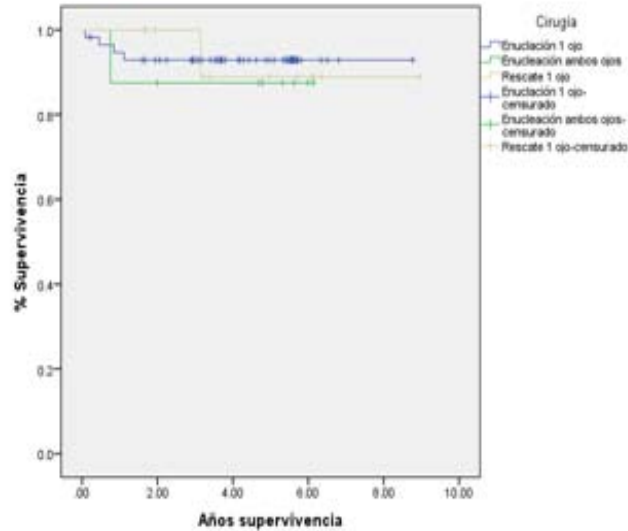


A los 57 pacientes que se les realizó enucleación de un ojo, alcanzaron una sobrevida global del 93%, aquellos pacientes que fueron enucleados de ambos ojos (8), tuvieron una sobrevida del 87.5%, a 12 pacientes se les logro preservar el ojo tuvieron una sobrevida del 91.7%.

**Supervivencia global: Por cirugía realizada: p = 0.87**

<b>Cirugía</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Enucleación 1 ojo	57	93
Enucleación 2 ojos	8	87.5
Rescate 1 ojo	12	91.7

Fig. 4. Supervivencia global de acuerdo a cirugía realizada.



La sobrevida libre de enfermedad de niños con Retinoblastoma en el CMN la Raza fue del 100%. El tiempo para alcanzar la remisión o para el inicio de la vigilancia fue: Global de 7.5 meses IC 95% (6.5 a 8.4) meses.

A continuación se muestra en la tabla del tiempo estimado promedio para alcanzar la remisión o para el inicio de la vigilancia que se llevó en los pacientes con retinoblastoma de acuerdo a su estadio, de acuerdo a su localización y de acuerdo al tipo de cirugía realizada:

Tiempo para alcanzar remisión o para inicio de vigilancia:

	<b>PROMEDIO (meses)</b>	<b>INTERVALO CONFIANZA 95% (meses)</b>
<b>GLOBAL</b>	7.5	6.5 – 8.4

<b>ESTADIO</b>	<b>PROMEDIO (meses)</b>	<b>INTERVALO CONFIANZA 95% (meses)</b>
Ib	70.2	70.2 - 70.2
Ila	12.2	6.5 – 17.9
Ilb	6.3	4.9 – 7.7
Ilc	8.1	6.3 – 9.9
Ild	12.1	9.2 – 15.0
IIlc	10.3	6.8 – 13.7
IIId	13.2	13.2 - 13.2
IV	17.2	7.9 – 26.5

P = 0.03

<b>Localización</b>	<b>PROMEDIO (meses)</b>	<b>INTERVALO CONFIANZA 95% (meses)</b>
Unilateral	9.9	7.3 – 12.6
Bilateral	15.4	7.7 – 23.2
Trilateral	15.2	15.2 - 15.2

P = 0.09

**Por cirugía realizada:**

<b>Cirugía</b>	<b>PROMEDIO (meses)</b>	<b>INTERVALO CONFIANZA 95% (meses)</b>
Enucleación 1 ojo	9.9	7.2 – 12.6
Enucleación 2 ojos	11.7	7.7 – 15.8
Rescate 1 ojo	17.5	6.4 – 28.5

P = 0.08

Hasta el momento, el mayor factor pronóstico es el estadio de la enfermedad, cuando el retinoblastoma ha salido del globo ocular e invade la órbita, el nervio



óptico, sistema nervioso central, ganglios, médula ósea. La hipótesis de que la quimioterapia en combinación con láser o crioterapia logra más del 50% de la preservación ocular en niños CMN fue confirmada.

## **DISCUSION**

EL Tratamiento actual para el Retinoblastoma tiene varias finalidades: A) El tratamiento local para preservar el ojo afectado, en los casos de enfermedad bilateral puede intentarse la preservación de ambos ojos. B) El tratamiento regional y sistémico para preservar la vida. C) El tratamiento sistémico para la preservación de la función. El tratamiento local para la preservación del ojo afectado dependerá del tamaño del tumor. La fotocoagulación con láser puede utilizarse para tratar la enfermedad limitada a la retina con pequeños tumores, usando un láser de argón o un arco de fotocoagulación de xenón. El uso de esta modalidad está limitado a la enfermedad primaria con dimensiones menores de 4.5mm de base con profundidad menor a 2.5mm, sin evidencia de siembras vítreas (estadios tempranos de la enfermedad). El tratamiento está dirigido a coagular los vasos que nutren la zona afectada. Las sesiones se aplican mensualmente en dos a tres ocasiones. Las complicaciones secundarias al tratamiento son el desprendimiento de la retina y la fibrosis secundaria. Esta modalidad por sí misma ofrece un 70% de control de la enfermedad. La crioterapia se utiliza para el tratamiento de la enfermedad ecuatorial o de lesiones periféricas menores a 3.5mm de base con profundidad menor a 2.0mm. Esta se lleva a cabo congelando la lesión en sesiones mensuales, con repetición hasta en tres ocasiones. Está contraindicada si existen siembras vítreas. La principal complicación es el desprendimiento de la retina. El carboplatino o sus análogos administrados en forma concomitante con crioterapia o laser incrementan el efecto citotóxico, obteniendo una mejor respuesta, como lo realizamos en nuestro hospital.

## **CONCLUSION**

La preservación ocular fue lograda en 12 pacientes de 65(18.46%) de estos pacientes se les preservó con laser a 8 por haber tenido una enfermedad con

dimensiones de 4.5mm de base y con profundidad menor a 2.5mm, sin evidencia de siembras vítreas y se les preservó con crioterapia a 4 pacientes por haber tenido lesiones periféricas menores de 3.5mm de base, con profundidad menor de 2.0mm. La sobrevida reportada por tipo de cirugía fue: Enucleación de 1 ojo a 57 pacientes 93% de sobrevida global (SG), enucleación de ambos ojos a 8 pacientes 87.5% de SG. Y con rescate de 1 ojo en 12 pacientes 97.1% de sobrevida global.

## ANEXO 1

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**PRESERVACION OCULAR EN NIÑOS CON RETINOBLASTOMA EN CMN LA RAZA  
DURANTE EL  
PERIODO 2001 AL 2012.**

No. de Folio \_\_\_\_\_  
 Nombre del paciente \_\_\_\_\_  
 No Afiliación \_\_\_\_\_  
 Año de nacimiento \_\_\_\_\_ fecha de Dx \_\_\_\_\_  
 Estadio de Pratt \_\_\_\_\_  
 Unilateral ( ) Bilateral ( ) Trilateral ( )  
 Tipo de cirugía realizada \_\_\_\_\_  
 1.-Enucleacion de un ojo  
 2.-Enucleacion de ambos ojos  
 3.-Rescate de un ojo  
 4.-Rescate de ambos ojos  
 5.-Otra (describir).  
 Radioterapia \_\_\_\_\_  
 Tipo de Quimioterapia \_\_\_\_\_  
 Dosis de carboplatino \_\_\_\_\_ No. De Ciclos \_\_\_\_\_  
 Dosis de etoposido \_\_\_\_\_ No. De Ciclos \_\_\_\_\_  
 Dosis de vincristina \_\_\_\_\_ No de ciclos \_\_\_\_\_  
 Alguna complicación por la quimioterapia \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de la vigilancia \_\_\_\_\_

Estado del paciente de su última consulta:

- 1.-Vivo sin enfermedad
- 2.-Vivo con enfermedad
- 3.-Muerto sin enfermedad
- 4.-muerto con enfermedad
- 4.-En tratamiento

Fecha de la última consulta \_\_\_\_\_

CUMPLE CON ALGUNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS DE PRESERVACION OCULAR  
(MARCAR CON X):

Por clasificación internacional de retinoblastoma de los grupos A B o C que no afecten el área macular \_\_\_\_\_

Por la clasificación de Reese–Ellsworth del grupo I-IV \_\_\_\_\_

Tumor sin desprendimiento de retina \_\_\_\_\_

Base tumoral de 1.2 mm de diámetro \_\_\_\_\_

Tumor > 5mm de grosor \_\_\_\_\_

Hemorragia vítrea extensa \_\_\_\_\_

Siembras vítreas y subretinianas (A excepción de los casos con ojo único, sin desprendimiento de retina y sin evidencia de daño al nervio óptico, los cambios bilaterales con ambos ojos en etapas C,D,E) \_\_\_\_\_

## REFERENCIAS

- 1.- NieMeiting. Diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma. Rev Costar Salud Publica 2012; 21: 123-126.
- 2.- Carpio-Deheza G, et al .Análisis clínico epidemiológico sobre el comportamiento del retinoblastoma en menores de 15 años. Hospital del niño Manuel Ascencio Villaroel. RevMed-Cient Luz de Vida 2013;4 (1):30-35.
- 3.- Espinoza Sanabria. Retinoblastoma. RevMed de Costa Rica y Centroamerica 2011; 48 (596): 23-27.
- 4.- Gomez GG y cols. Descripción y análisis preliminar del tratamiento intrarterial del retinoblastoma en Mexico. AnMed (Mex) 2014; 59 (4): 252-256.
- 5.- Rodriguez-Galindo Carlos, Wilson W.Mathew. Retinoblastoma. 1ª ed. New York: Springer Editorial; 2010.
- 6.- William Milton. Aspectos clínicos y sobrevida de los paciente con retinoblastoma atendidos en el Instituto Nacional de EnfermedadesNeoplasicas. Acta Med Per 30(4) 2013.
- 7.- de Oliveira Reis AH, de Carvalho IN, de Sousa Damasceno PB, et al.: Influence of MDM2 and MDM4 on development and survival in hereditary retinoblastoma. Pediatr Blood Cancer 59 (1): 39-43, 2012.
- 8.-Zajaczek S, Jakubowska A, Kurzawski G, et al. Age at diagnosis to discriminate those patients for whom constitutional DNA sequencing is appropriate in sporadic unilateral retinoblastoma. Eur J Cancer 34 (12): 1919-21, 1998.
- 9.- Ramasubramanian A, Kytasty C, Meadows AT, et al. Incidence of pineal gland cyst and pineoblastoma in children with retinoblastoma during the chemoreduction era. Am J Ophthalmol 156 (4): 825-9, 2013.

- 10.- RodriguezSanchezJose, Peralta Calvo, et al. Actualización en Cirugía Oftálmica Pediátrica [Internet]. España: Sociedad Española de Oftalmología. 2012 Nov. Parte 5, Retinoblastoma; [Citado el 22 de Nov. de 2012];p 22-31. Disponible desde: <http://www.oftalmo.com/publicaciones/pediatrica/>
- 11.- Richter S, Vandezande K, Chen N, et al.: Sensitive and efficient detection of RB1 gene mutations enhances care for families with retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 72 (2): 253-69, 2003.
- 12.-Dommering CJ, Marees T, van der Hout AH, et al.: RB1 mutations and second primary malignancies after hereditary retinoblastoma. *FamCancer* 11 (2): 225-33, 2012.
- 13.- Dimaras Helen y cols. Retinoblastoma. *TheLancet* 2012; 379: 1436-46
- 14.- Villamil Duarte John y cols. Consideraciones clínicas, diagnosticas y de tratamiento. *Med Unab* 2012; 14 (3): 180-187
- 15.-Terry J, Calicchio ML, Rodriguez-Galindo C, et al.: Immunohistochemical expression of CRX in extracranial malignant small round cell tumors. *Am J SurgPathol* 36 (8): 1165-9, 2012.
- 16.- De GraffPim y cols. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *PediatrRadiol* (2012) 42: 2-14.
- 17.- Consejo de salubridad General. Diagnostico y manejo de Retinoblastoma. Guia de PracticaClinica
- 18.-EpelmanSidnei. Preserving Vision in Retinoblastoma Trough Early Detection and – intevention.*CurrOncol Rep* (2012) 14: 213-219.
- 19.- Kim JW, Kathpalia V, Dunkel IJ, et al.: Orbital recurrence of retinoblastoma following enucleation. *Br J Ophthalmol* 93 (4): 463-7, 2009
- 20.- Gobin Pierre Y y cols. Combined, Sequential Intavenous and Intra-Arterial Chemoterapy for Young Infants with Retinoblastoma. *Plos One* 2012 7 (9): e 44322

- 21.- Anish Ray. Retinoblastoma: An overview. *Indian J Pediatr* (July 2012) 79 (7): 916-921.
- 22.- Francis JH, Gobin YP, Dunkel IJ, et al.: Carboplatin +/- topotecan ophthalmic artery chemosurgery for intraocular retinoblastoma. *PLoS One* 8 (8): e72441, 2013
- 23.-Schaiquevich P, Ceciliano A, Millan N, et al.: Intra-arterial chemotherapy is more effective than sequential periocular and intravenous chemotherapy as salvage treatment for relapsed retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 60 (5): 766-70, 2013.
- 24.-Palioura S, Gobin YP, Brodie SE, et al.: Ophthalmic artery chemosurgery for the management of retinoblastoma in eyes with extensive (>50%) retinal detachment. *Pediatr Blood Cancer* 59 (5): 859-64, 2012.
- 25.- Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al.: Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 133 (5): 657-64, 2002.
- 26.- Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al.: Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 120 (12): 1653-8, 2002.
- 27.- Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al.: Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology* 117 (8): 1623-9, 2010.
- 28.-Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al.: Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol* 129 (6): 732-7, 2011.
- 29.- Peterson EC, Elhammady MS, Quintero-Wolfe S, et al.: Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors. *J Neurosurg* 114 (6): 1603-8, 2011.
- 30.-Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al.: Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 133 (5): 657-64, 2002.

31. -Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al.: The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 113 (12): 2276-80, 2006.
- 32.- Cohen VM, Kingston J, Hungerford JL: The success of primary chemotherapy for group D heritable retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 93 (7): 887-90, 2009
- 33.- Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Lévy-Gabriel C, et al.: Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 115 (8): 1405-10, 1410.e1-2, 2008.
- 34.- Zhao J, Dimaras H, Massey C, et al.: Pre-enucleation chemotherapy for eyes severely affected by retinoblastoma masks risk of tumor extension and increases death from metastasis. *J ClinOncol* 29 (7): 845-51, 2011.

