

11237



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

81

## ASPECTOS CLINICOS Y SOBREVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON RETINOBLASTOMA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

### T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO PEDIATRA  
P R E S E N T A :  
DRA. LAURA HERRERA PANOYAYA



IMSS

TUTORES: DR. FERNANDO CERECEDO DIAZ  
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
MEXICO, D.F.

AGU. 30 2000

*[Firma]*

2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

	<b>Página</b>
Resumen.....	2
Antecedentes.....	3
Estadificación de Pratt.....	6
Planteamiento del Problema.....	7
Justificación.....	8
Objetivos.....	9
Hipótesis.....	10
Material y métodos.....	11
Criterios de selección.....	11
Definición de variables.....	12
Descripción general del estudio.....	14
Resultados.....	16
Discusión.....	18
Conclusión.....	19
<b>TABLAS Y FIGURA</b>	
Manifestaciones clínicas al diagnóstico.....	21
Distribución de pacientes por estadio.....	21
Pacientes diagnosticados por año.....	22
<b>GRAFICAS</b>	
Sobrevida global de los pacientes con retinoblastoma.	
Sobrevida por estadios de los pacientes con retinoblastoma.	
Bibliografía.....	23

## RESUMEN

El retinoblastoma es la neoplasia maligna ocular más frecuente en la etapa pediátrica, se presenta con una frecuencia que varía de país en país, con límites que oscilan de 2.5 al 13%. En México de acuerdo al reporte de algunos hospitales la incidencia es de 6.2 casos por millón de habitantes. Estudios citogenéticos muestran que la alteración cromosómica más frecuentemente observada es la delección en la banda q14 del cromosoma 13. Se ha visto predilección por el sexo masculino, el síntoma de presentación con mayor frecuencia es la leucocoria.

**Objetivo.** Conocer los aspectos clínicos, la respuesta al tratamiento y sobre vida global y por estadios de los pacientes con retinoblastoma en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

**Diseño.** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo en el servicio de oncología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI:

**Material y Métodos.** Se realizó revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico histológico de retinoblastoma de donde se obtuvo la información que incluyó edad al diagnóstico, sexo, lugar de procedencia, síntoma clínico inicial, estadio clínico-patológico al diagnóstico, tipo de cirugía, tipo de quimioterapia, respuesta al tratamiento, tiempo libre de enfermedad.

**Resultados.** Se estudió un total de 61 expedientes en el periodo comprendido de enero 1989 a diciembre de 1998; excluyendo 5 por no contar con la información completa. De los 56 pacientes restantes: 19 fueron bilaterales y 37 unilaterales; La edad promedio al diagnóstico para el retinoblastoma unilateral fue de 24 meses y para el bilateral fue de 14 meses. Los síntomas más frecuentes registrados fueron: leucocoria 35, estrabismo 14, hipema 5 y disminución de la agudeza visual 2. La distribución en cuanto a estadios fue para el E I: 5 pacientes, E II: 32 pacientes, E III: 12 pacientes, E IV: 7 pacientes. Presentaron recaída un total de 16 pacientes siendo el sitio más frecuente sistema nervioso central en un 50%. En cuanto a la distribución geográfica el 42.5% de los pacientes son provenientes del Distrito Federal. La sobrevida global y libre de enfermedad en este grupo evaluado fue del 87.5%; La sobrevida por estadios fue muy similar entre ellos, E I: 80%; E II: 90.6%; E III: 85.7%; E IV: 80.6%.

**Conclusiones.** El retinoblastoma es una enfermedad neoplásica cuya sobrevida ha mejorado de forma considerable gracias a los avances en cirugía, quimioterapia y el manejo residual del tumor con crioterapia, laser y radioterapia local y regional, en el presente trabajo de 56 pacientes se logró una sobrevida del 87.5% libre de enfermedad y se preservaron 6 de 9 ojos con enfermedad bilateral.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El retinoblastoma es la neoplasia maligna ocular más frecuente en la etapa pediátrica, se presenta con una frecuencia que varía de país en país con límites que varían de 2.5% a 13%. En Australia se reporta una frecuencia de 5.8 casos por millón de habitantes menores de 15 años. En Estados Unidos es de 11 casos por millón de habitantes; en la mayoría de los países en vías de desarrollo, no existen estadísticas confiables, sin embargo en Perú, Bolivia y México existe alta frecuencia de presentación. En México según reporte de algunos hospitales la incidencia es de 6.23 casos por millón de habitantes<sup>1,3</sup>. La incidencia internacional referida es de 1 en 18000 nacidos vivos. Se origina de tejido embrionario de la retina y existen dos formas de presentación la hereditaria y no hereditaria, siendo más común la presentación esporádica en un 60% para los unilaterales, un 15% son hereditarios y unilaterales, y el 25% son hereditarios y bilaterales<sup>1</sup>. Dos terceras partes de la forma hereditaria de retinoblastoma son resultado de nuevas mutaciones que ocurren en las células germinales en el período precigótico, las cuales se presentan en etapas tempranas del desarrollo embrionario y no son asociadas con una historia familiar, sólo 10 a 15% de nuevos pacientes con retinoblastoma tienen una historia familiar de la enfermedad. Ambas formas surgen como una consecuencia de mutaciones en ambos alelos del gen RB1 del retinoblastoma. Estudios citogenéticos muestran que la alteración genética más frecuentemente observada es la delección en la banda q14 del cromosoma 13.<sup>2</sup>

En cuanto a la distribución por sexo en algunos estudios se ha visto predilección por el sexo masculino, sin embargo en otros no se observa predominio racial o de género<sup>1,3,4</sup>. La edad de presentación en alrededor del 80% de los casos es antes de los 3 a 4 años, con una edad media al diagnóstico de 2 años para los casos unilateral, ya que para los bilaterales la edad al diagnóstico es antes del año de edad<sup>1</sup>.

La presentación clínica del retinoblastoma depende del tamaño y posición del tumor, se han descrito lesiones multicéntricas en la retina con enfermedad avanzada para los casos hereditarios, el signo más frecuente es la leucocoria en un 60% de los casos, el estrabismo el segundo más común en un 25% correlacionado con involucro macular causando pérdida de la visión central y por lo tanto, pérdida del reflejo de fusión<sup>6</sup>, otros signos de presentación ocasional son inflamación orbital, hipema y celulitis orbital<sup>7</sup>.

El diagnóstico temprano es muy importante ya que de esto depende el tratamiento y pronóstico del paciente.

El retinoblastoma se caracteriza por ser una tumoración de crecimiento rápido, que en semanas destruye de forma progresiva a la retina, sitio donde se origina. Después que el globo ocular es totalmente invadido, el tumor crece dentro de la cavidad orbitaria, usualmente las metástasis ocurren rápidamente primero a sistema nervioso central por contigüidad o por metástasis hematógenas a médula ósea huesos o vísceras. El retinoblastoma representa varios grados de diferenciación, un rasgo que es altamente característico, aunque no necesario para el diagnóstico, es la formación de rosetas de Flexner-Wintersteiner. Las cuales a la microscopía electrónica revelan que tienen muchas

características de fotorreceptores de retina normales. Signos adicionales de áreas bien diferenciadas son grupos de células con abundante citoplasma eosinófilo y racimos de células llamadas fleurettes que parecen ramilletes.<sup>1,5</sup> El patrón de crecimiento tumoral y los cambios resultantes en las estructuras normales del ojo son importantes para comprender ciertas variaciones clínicas del retinoblastoma. El tumor endofítico crece principalmente del interior de la superficie de la retina hacia el vítreo. El tumor exofítico crece de la capa externa de la retina hacia el espacio subretinal desprendiendo la retina. Muchos tumores tienen una combinación de estos dos tipos de crecimiento.

Todos los hijos de padres con antecedentes familiares de retinoblastoma deben tener una exploración oftalmoscópica al nacimiento para detectar y tratar lesiones tempranas del retinoblastoma, estudios citogenéticos incluyendo cariotipo involucran un análisis de la morfología de los cromosomas enteros, estas técnicas son útiles para la localización original del gen Rb1 y para proporcionar consejo genético a los niños y sus padres.<sup>2</sup> De los métodos diagnósticos empleados para retinoblastoma, el ultrasonido ocular nos permitirá evaluar la extensión del tumor intraocular. La tomografía computada y la imagen de resonancia magnética de ambas órbitas y cráneo son de utilidad para descartar enfermedad bilateral, compromiso intraocular del ojo enfermo, así como metástasis intracraneana y retinoblastoma trilateral (entidad poco frecuente que se asocia a compromiso de glándula pineal, con una sobrevida estimada del 3%).<sup>8</sup>

El manejo del retinoblastoma depende del tamaño del tumor y la extensión de la enfermedad; por lo tanto, la estratificación es importante, la clasificación usada es la de Recse-Ellsworth adoptada como la estándar para enfermedad intraocular, sin embargo para contar con una evaluación oncológica completa la cual determina de forma precisa la extensión de la enfermedad intra y extra ocular la estadificación de Pratt es la empleada en nuestro servicio (cuadro 1).<sup>1,19,25</sup>

El tratamiento del retinoblastoma es multidisciplinario, incluye manejo quirúrgico para realizar un diagnóstico histológico de certeza, la enucleación del ojo afectado es el procedimiento usual que nos permitirá realizar una estadificación clínico-patológica adecuada. En caso de enfermedad bilateral este procedimiento se realizará en el ojo mas afectado y en todos los casos se intentará preservar el ojo contralateral en la medida que no presente una enfermedad avanzada al diagnóstico con involucro más allá de la coroides, es decir estadio III a IV. La exeresis orbitaria es un procedimiento quirúrgico no frecuente, ya que este tumor se detecta en etapas tempranas, estará indicada cuando exista compromiso loco-regional e incluirá resección ocular y de sus anexos con legrado óseo orbitario. En la actualidad existe tendencia a preservar el ojo comprometido en retinoblastoma unilateral, realizándose el diagnóstico histopatológico a través de aspirados biopsia con aguja fina, no serán candidatos los pacientes con evidencia de neovascularización biomicroscópica del iris, glaucoma neovascular, invasión tumoral a cámara anterior, iris, nervio óptico, múltiples lesiones en coroides o compromiso de tejidos extraoculares, documentado por clínica, ultrasonido y métodos de neuroimagen, este protocolo aún en fase de investigación por algunos grupos oncológicos<sup>9,12</sup>.

Todos los pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma, son candidatos a manejo quimioterápico en cualquier etapa de la enfermedad (estadios I a IV), el tiempo de manejo dependerá del estadio al diagnóstico, pero en general será de 4 a 15 meses. Las drogas más empleadas son: Vincristina (VCR), Ciclofosfamida (CFA), Adriamicina (ADR), Carboplatino, Etoposido, algunos grupos incluyen a la Ifosfamida dentro de su arsenal terapéutico.<sup>9,10,11,12</sup>

La radioterapia es una modalidad de tratamiento adyuvante indicado en el manejo del retinoblastoma en etapas III - IV y el campo a irradiar será órbita, cráneo y neuroeje respectivamente, las dosis de radiación habitualmente recomendadas son indicadas por el servicio de radioterapia.<sup>13,14</sup> Debido a las complicaciones que pueden presentarse con esta modalidad de tratamiento, incluyendo crecimiento orbitario anormal, cataratas e inducción de segunda neoplasia, se han desarrollado otra serie de tratamientos, coadyuvantes a la quimioterapia como son fotocoagulación con láser, crioterapia y braquiterapia con placa radioactiva; en conclusión el manejo multidisciplinario ofrece un beneficio para la preservación del órgano, sobretodo en aquellas neoplasias en estadios tempranos I y II.<sup>15,16,17,18</sup>

El pronóstico en este tipo de neoplasia en general es bueno reportándose una sobrevida libre de enfermedad en estadios I-II mayor de 90% y en estadios III- IV un promedio del 75%. Sin embargo también varía de acuerdo al país estudiado, ya que en países desarrollados se correlaciona con lo descrito anteriormente, y en países en vías de desarrollo como el caso de Argentina la sobrevida para enfermedad extraocular es del 36% y todos los pacientes con metástasis a SNC o medula ósea mueren.

Los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen un riesgo substancial de desarrollar una segunda neoplasia, estos tumores fueron predominantemente sarcomas, dentro de los cuales el osteosarcoma es el más frecuentemente reportado. El tiempo promedio para segundas neoplasias se incrementa al mejorar la sobrevida, se considera que la incidencia aumenta después de los 10 años de iniciada la vigilancia.<sup>1,21,22</sup>

### Cuadro. 1 Estadificación de Pratt.

Estadio I	Tumor confinado a la retina. a).- Ocupa un solo cuadrante. b).- Ocupa dos cuadrantes. c).- Ocupa más del 50% de la retina.
Estadio II	Tumor confinado al globo ocular. a).- Con siembras en vítreo. b).- Extensión a la cabeza del nervio óptico. c).- Extensión a coroides y nervio óptico. d).- Extensión a vasos emisarios.
Estadio III	Extensión extraocular del tumor. a).- Extensión más allá del borde quirúrgico del nervio óptico. b).- Extensión a través de la esclerótica dentro del contenido orbitario. c).- Extensión a coroides y más allá de la sección del nervio óptico (incluye extensión subaracnoidea). d).- Extensión a través de la esclerótica dentro del contenido orbitario y a nivel de la sección del nervio óptico (incluye extensión subaracnoidea).
Estadio IV	Enfermedad metastásica. a).- Extensión a cerebro a través del nervio óptico. b).- Metástasis hematógenas a tejido blando, hueso o vísceras. c).- Médula ósea.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El retinoblastoma es una neoplasia frecuente en la edad pediátrica antes de los 4 años, en la que existe un buen pronóstico si es detectada en estadios tempranos, debido a esto es importante conocer cuáles son las características clínicas y la evolución de los pacientes en nuestro medio, en especial en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI; por lo que nos preguntamos:

¿Cuáles son las características clínicas, la respuesta al tratamiento y sobrevida de los niños con retinoblastoma en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI.?

## JUSTIFICACION

El Retinoblastoma como se ha mencionado es la neoplasia maligna intraocular más frecuente en la etapa pediátrica, con un alto porcentaje de sobrevida cuando se diagnóstica en estadios tempranos, por lo que es de suma importancia conocer bien la edad de presentación de esta patología, así como los principales signos que se deben buscar en el niño. Este estudio nos permitirá además analizar la respuesta al tratamiento empleado para evaluar la utilidad y modificar de acuerdo con los resultados, algunos lineamientos en beneficio del paciente, como tiempo y duración del tratamiento, esquemas quimioterapéuticos más eficientes y menos tóxicos; Evaluar el uso de crioterapia y fotocoagulación láser para el control local de la enfermedad y la preservación del órgano evitando la enucleación y dejando la exenteración y la radioterapia para estadios más avanzados en los cuales la sobrevida se ve muy reducida.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer los aspectos clínicos, la respuesta al tratamiento y sobrevida global y por estadios de los pacientes con retinoblastoma en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar los principales signos o síntomas que presentan los pacientes con retinoblastoma al momento del diagnóstico.
2. Conocer la edad de presentación y distribución geográfica del retinoblastoma de acuerdo a los estados de referencia al Hospital de Pediatría del CMN SXXI en los últimos 9 años.
3. Analizar la respuesta al manejo multidisciplinario con quimioterapia y terapia neoadyuvante en los pacientes con retinoblastoma del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.
4. Conocer la sobrevida global y por estadios de los pacientes con retinoblastoma en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

## **HIPOTESIS**

1. La leucocoria es el principal signo que presentan los pacientes con retinoblastoma al momento del diagnóstico.
2. Existe una mayor afluencia de pacientes con retinoblastoma del estado de Chiapas hacia el Hospital de Pediatría en relación con el resto de estados que son derivados a este centro de atención.
3. El tratamiento multidisciplinario con quimioterapia y terapia neoadyuvante como la crioterapia tienen mejores resultados para el control de la enfermedad a nivel local y preservación del órgano afectado.
4. La sobrevida global del retinoblastoma en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI es del 90% e incrementa cuando la enfermedad se detecta en los estadios I-II.

## **SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS**

**Lugar de Realización del Estudio:** Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Diseño:** Cohorte retrolectiva.

**Población:** Todos los pacientes con retinoblastoma atendidos en el Hospital de Pediatría en el período comprendido de enero de 1989 a diciembre de 1998.

**Fuente:** Expedientes clínicos.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Todos los pacientes con retinoblastoma
- Ambos sexos
- Diagnóstico histológico confirmado

#### **CRITERIOS DE NO INCLUSION:**

- Pacientes que fueron tratados en otro hospital.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Expedientes incompletos
- Duración de tratamiento al momento del estudio menor de 3 meses.

## **SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS**

**Lugar de Realización del Estudio:** Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Diseño:** Cohorte retrolectiva.

**Población:** Todos los pacientes con retinoblastoma atendidos en el Hospital de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1989 a diciembre de 1998.

**Fuente:** Expedientes clínicos.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Todos los pacientes con retinoblastoma
- Ambos sexos
- Diagnóstico histológico confirmado

#### **CRITERIOS DE NO INCLUSION:**

- Pacientes que fueron tratados en otro hospital.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Expedientes incompletos
- Duración de tratamiento al momento del estudio menor de 3 meses.

## **DEFINICION DE VARIABLES**

Edad: se considerará la edad en años y meses cumplidos al momento del diagnóstico.

Escala de medición: cuantitativa, de intervalo.

Categoría: meses, años.

Sexo: de acuerdo al fenotipo del paciente.

Escala de medición: cualitativa, dicotómica.

Categoría: masculino, femenino.

Dato clínico inicial: se considerará el primer síntoma registrado en la historia clínica.

Escala de medición: Cualitativa, nominal.

Categoría: leucocoria, estrabismo, hipema, celulitis orbital.

Procedencia: Lugar donde reside el paciente

Escala de medición: Cualitativa, nominal.

Categoría: Distrito Federal, Guerrero, Morelos, Querétaro, Chiapas.

## **VARIABLES INDEPENDIENTES**

Edad: se considerará la edad en años y meses cumplidos al momento del diagnóstico y del estudio.

Escala de medición: Cualitativa, de intervalo.

Categoría: años, meses.

Estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico: Se considerará si la enfermedad es local, con metástasis por continuidad o metástasis a distancia de acuerdo a la clasificación de Pratt.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Categoría: confinada a la retina, al globo ocular, extraocular o si existen metástasis a distancia.

Tipo de tratamiento: se considerará el tipo de tratamiento desde el inicio hasta la fecha de última evaluación.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Categoría: quimioterapia, radioterapia, crioterapia.

Tipo de quimioterapia: se registrará el tipo de quimioterapéuticos que se hubieran utilizado desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de recolección de la información.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Categoría: vincristina, carboplatino, VP 16, ciclofosfamida, epirubicina.

Tiempo de quimioterapia: se considerará el tiempo en meses desde el inicio del tratamiento con quimioterapia hasta el momento de la evaluación.

Escala de medición: cuantitativa, de intervalo.

Categoría: número de meses.

Radioterapia: en caso de que hubiera recibido se registrará.

Escala de medición: cualitativa dicotómica.

Categoría: si recibió, no recibió.

Tipo de cirugía: se registrará el tipo de procedimiento efectuado.

Escala de medición: cualitativa nominal.

Categoría: enucleación, exenteración.

### *VARIABLES DEPENDIENTES*

Respuesta al tratamiento: se considerará la disminución en el tamaño del tumor, después de los distintos tratamientos, hasta el momento de recolección de la información.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Categoría : disminución del crecimiento tumoral, sin presencia de tumor, y con crecimiento persistente del tumor.

Sobrevida: estado clínico del paciente en el momento de la recolección de la información.

Escala de medición: cualitativa, dicotómica.

Categoría : vivo, muerto.

Tiempo de supervivencia: meses de tratamiento desde el inicio de éste hasta la fecha de última evaluación.

Escala de medición: cuantitativa, de intervalo.

Categoría: meses.

Recaída: cuando existió control de la enfermedad al 100% y existió nuevamente evidencia de actividad tumoral.

Escala de medición: cualitativa, dicotómica.

Categoría: presencia o ausencia de enfermedad tumoral.

Intervalo libre de enfermedad: tiempo en meses que se logró estar sin actividad tumoral, después del inicio del tratamiento antineoplásico.

Escala de medición: Cualitativa, de intervalo.

Categoría: en meses.

Recidiva tumoral: presencia de nueva masa tumoral, después de haberse confirmado estar libre de enfermedad tumoral.

Escala de medición: cualitativa, dicotómica.

Categoría: presencia o ausencia nueva masa tumoral.

Abandono del tratamiento: después de iniciado el tratamiento el paciente ya no acude a continuarlo.

Escala de medición: cualitativa, dicotómica.

Categoría: si terminó, no terminó

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo en el servicio de oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo SXXI con pacientes que ingresaron de enero de 1989 hasta diciembre de 1998. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico histológico de retinoblastoma, de ambos sexos y con tratamiento mínimo de 3 meses. Aquellos pacientes que no fueron tratados en el hospital, no aceptaron el tratamiento y su expediente se encontró incompleto y/o no cumplieron con los criterios de inclusión se excluyeron del estudio. La información se recolectó de los expedientes clínicos, identificando cada una de las variables en estudio. Se vació esta información en una hoja diseñada para tal fin. Posteriormente se realizó una base de datos para hacer el análisis de cada variable y diseño de las curvas de sobrevida de los pacientes, al término se hizo el escrito de la tesis.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

1. Para cada variable se realizó análisis de tipo descriptivo con medidas de tendencia central (promedios, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, intervalos).
2. Se realizaron curvas de sobrevida tipo Kaplan-Meier, estratificando de acuerdo a tipo de tratamiento y estadio de la enfermedad.

## **ASPECTOS ETICOS**

El presente trabajo no tuvo implicaciones éticas relacionadas con los pacientes, ya que sólo se utilizaron los expedientes clínicos. Se mantuvo en forma confidencial la información y sólo para los fines del presente trabajo.

## **FACTIBILIDAD.**

*Recursos materiales:* expedientes clínicos, hojas de recolección de datos, lápices, computadora, disquetes.

*Recursos Humanos:* un residente de Pediatría, tutor, asesor metodológico.

*Recursos Financieros.* no necesarios.

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 61 expedientes de enero de 1989 a diciembre de 1998, de los cuales se excluyeron 5, tres por no contar con la información completa y 2 por abandono al tratamiento. De los 56 pacientes; 23 correspondieron al sexo masculino y 33 fueron femeninos con una relación: 0.7:1. Observando diferencias con lo reportado en otros estudios.

La presentación fue en 19 bilateral y 37 unilateral; De los cuales 21 tuvieron afectado el ojo derecho y 16 el ojo izquierdo, correspondiendo a lo reportado en la literatura con 34% bilateral y 60% unilateral; Sin embargo en nuestro estudio no tuvimos ningún caso hereditario, únicamente se reportó un paciente con antecedente en la Madre de retinoblastoma bilateral, el cariotipo no demostró mutaciones por lo que se concluyó que la enfermedad fue de presentación no hereditaria. La edad promedio al diagnóstico para el retinoblastoma unilateral fue de 24 meses (4 - 96) y para el bilateral fue de 14 meses (2 - 48) muy similar a lo reportado en la literatura. El síntoma más frecuente sigue siendo la leucocoria seguido de otros síntomas en los cuales de estar presentes también debe sospecharse retinoblastoma siendo descritos en el cuadro 2.

En cuanto al área geográfica de acuerdo a los estados de afluencia que pertenecen a este hospital hubo predominio del Distrito Federal, con 24 pacientes (42.8%), seguido por Chiapas con 12 pacientes (21.4%), Guerrero 6 pacientes (10.7%), Querétaro 5 pacientes (8.9%), Morelos 3 pacientes (5.4%), Veracruz 3 paciente (5.4%), Puebla, Sinaloa y Toluca con 1 paciente respectivamente (representando 1.8% por estado). Sin embargo es difícil realizar alguna conclusión ya que únicamente se reciben pacientes del sur del país y que además pertenecen al Instituto Mexicano del Seguro Social, quedando fuera todos aquellos pacientes habientes a otra institución.

El número de pacientes registrados por año se describe en la gráfica 1, observándose un incremento en los casos a partir de 1994, lo cual podría relacionarse con una mejor detección.

La distribución por estadios se estableció de acuerdo a la clasificación de Pratt, (cuadro 1) debido a que brinda una mejor evaluación pronóstica de la enfermedad, desde el punto de vista local y sistémico y se describe en el cuadro 3. Por histología encontramos que 20 pacientes se reportaron con Retinoblastoma poco diferenciado, 14 bien diferenciado, 11 moderadamente diferenciado, 6 no diferenciado y en 7 se desconoce el tipo histológico.

Todos los pacientes fueron candidatos a tratamiento quirúrgico con lo que se estableció el diagnóstico histopatológico y se estratificó la enfermedad, se realizaron 59 enucleaciones y tres exeresis orbitarias. El manejo quimioterápico se brindó en todos los pacientes incluidos en el estudio, aún en etapas tempranas. Recibieron radioterapia los pacientes en estadios III y IV, siendo 21 pacientes, lo que representó el 37.5%. En los últimos cinco años, del total

de pacientes con retinoblastoma bilateral, nueve se incluyeron para protocolo de preservación del ojo menos afectado, con los siguientes resultados: 6 pacientes que recibieron manejo local y sistémico preservaron el ojo enfermo y actualmente se encuentran en vigilancia y libres de enfermedad; tres pacientes incluidos en este programa presentaron progresión tumoral de los 8 a 12 meses de seguimiento, dos intraocular y el otro con metástasis a SNC, por lo que fueron sometidos a enucleación logrando su recuperación con tratamiento quimioterápico intensivo.

De los 56 pacientes evaluados, presentaron recaída 16 pacientes(28.5%), siendo los sitios más frecuentes: sistema nervioso central 8(50%); órbita 3(19%); médula ósea 3(19%) y paladar 1(12%). Cuatro pacientes con retinoblastoma unilateral fallecieron por progresión de la enfermedad a pesar del cambio de esquemas de quimioterapia y manejo adyuvante con radioterapia, estos pacientes al diagnóstico presentaron enfermedad avanzada en estadios III y IV; excepto un paciente en quien hubo abandono del tratamiento, con reingreso en un estadio muy avanzado. De los pacientes con retinoblastoma bilateral 2 fallecieron por progresión de la enfermedad, 1 con metástasis a médula ósea y hueso y el otro paciente con metástasis a sistema nervioso central.

La sobrevida global y libre de enfermedad fue de 87.5%, con una media de 13 años(11-14 años), con intervalo de confianza del 95%. En cuanto a la sobrevida por estadios no hubo diferencias significativas entre ellos, siendo para el estadio I, 80%, con una media de 11 años(6 - 14 años); en el estadio II, 90.6% de sobrevida con una media de 12 años(10 - 13 años); Estadio III, 85.7% con una media de 12 años(9 - 15 años) y para el estadio IV, 80% con una media de 7 años(4 - 10 años).

## DISCUSION

Nosotros evaluamos a un grupo de pacientes con retinoblastoma y los resultados tanto para enfermedad uni y bilateral son similares a los reportados en la literatura con el empleo del tratamiento multidisciplinario. En nuestro grupo de pacientes el sexo femenino fue discretamente más afectado que el masculino, situación que se contrapone con lo reportado por otros grupos médicos en nuestro país,<sup>3</sup> sin embargo existen reportes internacionales en los cuales se refiere que no existe predisposición racial o genérica<sup>1,13</sup>

El principal signo que presentan los pacientes al momento del diagnóstico sigue siendo la leucocoria con un 62.5%, seguido por el estrabismo con 25% y de acuerdo a nuestro estudio el tercero más importante fue la disminución de la agudeza visual con 3.5%, correlacionandose con lo reportado por Abramson<sup>6</sup> en su estudio realizado en 1998, el cual describe porcentajes similares a los encontrados por nosotros.

La edad media de presentación descrita por Sarah Donaldson and col<sup>1</sup> en el capítulo de retinoblastoma es de 2 años para el retinoblastoma unilateral y menor para el bilateral, Así, también en un estudio realizado por el Dr. Juan C. Bravo en hospitales del D.F. describe una edad de presentación promedio menor de 2 años para el 70% de los caso., Los estudios realizados por el Dr. Ricardo Gómez en el Instituto Nacional de Pediatría(INP) y lo reportado por el Dr. Perales A. en el Hospital Infantil de México(HIM) son similares a lo que se describe en nuestro estudio en cuanto a la edad promedio de presentación siendo de 2 años para los unilaterales y 1 año para los bilaterales, esto se explica debido a que cuando existe afección de ambos ojos es fácilmente detectable la disminución en la agudeza visual, incluso la ceguera.

En cuanto a la distribución geográfica el estudio del Dr. Ricardo Gómez concuerda con lo descrito en el nuestro, encontrando predominio del retinoblastoma en pacientes del Distrito Federal, sin embargo a diferencia del INP el cual recibe población de toda la república, El Hospital de Pediatría del CMN SXXI únicamente recibe población derechohabiente al IMSS del sur del país, lo cual hace difícil realizar alguna conclusión.

Todos los pacientes con retinoblastoma bilateral fueron evaluados por el servicio de Genética, y solo uno tuvo antecedente en la madre que sobrevivió a un retinoblastoma bilateral sin encontrarse mutaciones en su cariotipo por lo que se concluyó que la enfermedad fue de presentación no hereditaria.

En la actualidad la sobrevida del paciente pediátrico con enfermedad maligna ha mejorado en forma considerable gracias a los avances de los diversos tratamientos quimioterápicos con el empleo de drogas con mejor efecto citotóxico y en los avances en la técnica quirúrgica que permiten un mejor control del tumor primario y con esto una cito reducción eficiente; El retinoblastoma es una enfermedad que se ha visto beneficiada por estos avances. La quimioterapia en la actualidad forma una importante modalidad de tratamiento en los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma, que ha permitido preservar enfermedad uni y bilateral intraocular o metastásica, las drogas que recientemente han demostrado eficacia para este tumor incluyen carboplatino, etopósido y vincristina, con los cuales se ha observado un mejor control en el crecimiento tumoral intraocular<sup>9-12</sup>. En nuestro estudio el 100% de los pacientes recibieron quimioterapia y únicamente los estadios III y IV recibieron radioterapia representando un 37.5%.También se ha aplicado la crioterapia

dentro del manejo local para tratar de preservar el ojo menos afectado siendo hasta el momento del corte del estudio 9 pacientes, obteniendo buena respuesta en más del 50%, actualmente libres de enfermedad, correlacionándose adecuadamente con lo reportado en la literatura con respecto al porcentaje de control de la enfermedad con este método de manejo, nosotros no contamos con otros tipos de manejo coadyuvante como es la fotocoagulación y braquiterapia con placa radiactiva con lo cual también ayuda a controlar la enfermedad<sup>15-19</sup>

Los estudios de neuroimagen permiten una evaluación preoperatoria satisfactoria a los pacientes candidatos a preservación de uno o ambos ojos, la intención actual es en la medida de lo posible evitar cirugía mutilante recibiendo el beneficio del tratamiento sistémico y local, previa biopsia por aspiración de la tumoración para sustentar histológicamente la enfermedad, sin embargo en el hospital aún no se cuenta con el equipo adecuado para su realización, teniendo que hacerse enucleación del ojo más afectado para poder determinar el diagnóstico histopatológico

En cuanto a la sobrevida global se reporta en nuestro estudio del 87.5%, la cual es inferior a lo reportado en estudios internacionales<sup>1,3,4,13</sup> que se refiere del 90%, con diferencias importantes para los estadios I y II en los cuales se sitúa por arriba del 90% y para los estadios III y IV del 75% en nuestro estudio las variaciones que mostraron los resultados para el estadio I fue debido a una defunción en un paciente que abandono el tratamiento durante 8 meses y a su reingreso se encontraba la enfermedad en un estadio muy avanzado lo cual nos disminuyó la sobrevida; y en cuanto a los estadios III y IV consideramos que es adecuada, encontrándose por arriba de lo reportado en la literatura, gracias al manejo multidisciplinario con el cual se manejan estos pacientes.

Actualmente nuestro grupo pretende iniciar un protocolo de preservación de retinoblastoma uni y bilateral empleando manejo multidisciplinario cuando el paciente por estudios de neuroimagen no presente involucro importante a coroides, iris, nervio óptico y cámara anterior, compromiso de tejidos extraoculares, glaucoma neovascular, o neovascularización biomicroscópica del iris.

## CONCLUSION.

Según lo reportado en la literatura internacional y en lo observado en nuestro estudio concluimos que en el retinoblastoma la presentación es igual para ambos sexos, La edad de presentación promedio en forma global es similar a lo reportado en otros estudios, siendo de 2 años, con una variación para los casos de retinoblastoma bilateral de 1 año de edad el momento de su detección. En cuanto a la principal manifestación clínica sigue siendo la leucocoria en un 60%, por lo tanto es importante que todo Médico que atiende pacientes pediátricos conozca el signo en forma específica para poder detectar a tiempo la enfermedad y saber canalizarla a un tercer nivel de salud en forma inmediata.

En nuestro estudio observamos una importante afluencia de pacientes del Distrito Federal lo cual podría estar relacionado con una mayor facilidad de acceso a los servicios médicos.

Actualmente el manejo debe ser multidisciplinario para mejorar la sobrevida del paciente con retinoblastoma siendo en nuestro hospital del 87.5% a diez años en promedio.

Con el advenimiento de nuevas terapéuticas consideramos que ha mejorado la calidad de vida y pronóstico de estos pacientes en nuestro país sin embargo es conveniente realizar estudios multicéntricos para conocer mejor la incidencia del retinoblastoma en México y de acuerdo a los resultados poder establecer un programa de detección oportuna.

**Cuadro.2 PRINCIPAL SIGNO O SINTOMA AL DIAGNOSTICO.**

SINTOMA	Nº PACIENTES	PORCENTAJE
Leucocoria	35	62.5%
Estrabismo	14	25%
Hipema	5	9%
Disminución Agudeza Visual	2	3.5%
<b>TOTAL</b>	<b>56</b>	<b>100%</b>

**CUADRO.3 DISTRIBUCION POR ESTADIO**

ESTADIO	Nº PACIENTES	PORCENTAJE
<b>ESTADIO I</b>	<b>5</b>	<b>8.9%</b>
I b	2	
I c	3	
<b>ESTADIO II</b>	<b>32</b>	<b>57.1%</b>
II a	7	
II b	1	
II c	23	
II d	1	
<b>ESTADIO III</b>	<b>12</b>	<b>21.4%</b>
III a	2	
III b	2	
III c	6	
III d	2	
<b>ESTADIO IV</b>	<b>7</b>	<b>12.5%</b>
IV a	4	
IV b	2	
IV c	1	
<b>TOTAL</b>	<b>56</b>	<b>100%</b>

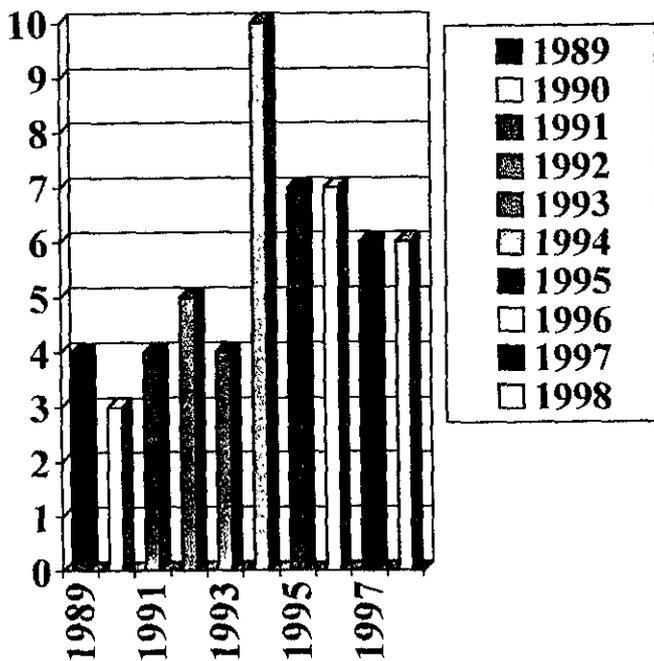
**Cuadro.2 PRINCIPAL SIGNO O SINTOMA AL DIAGNOSTICO.**

<b>SINTOMA</b>	<b>Nº PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Leucocoria	35	62.5%
Estrabismo	14	25%
Hipema	5	9%
Disminución Agudeza Visual	2	3.5%
<b>TOTAL</b>	<b>56</b>	<b>100%</b>

**CUADRO.3 DISTRIBUCION POR ESTADIO**

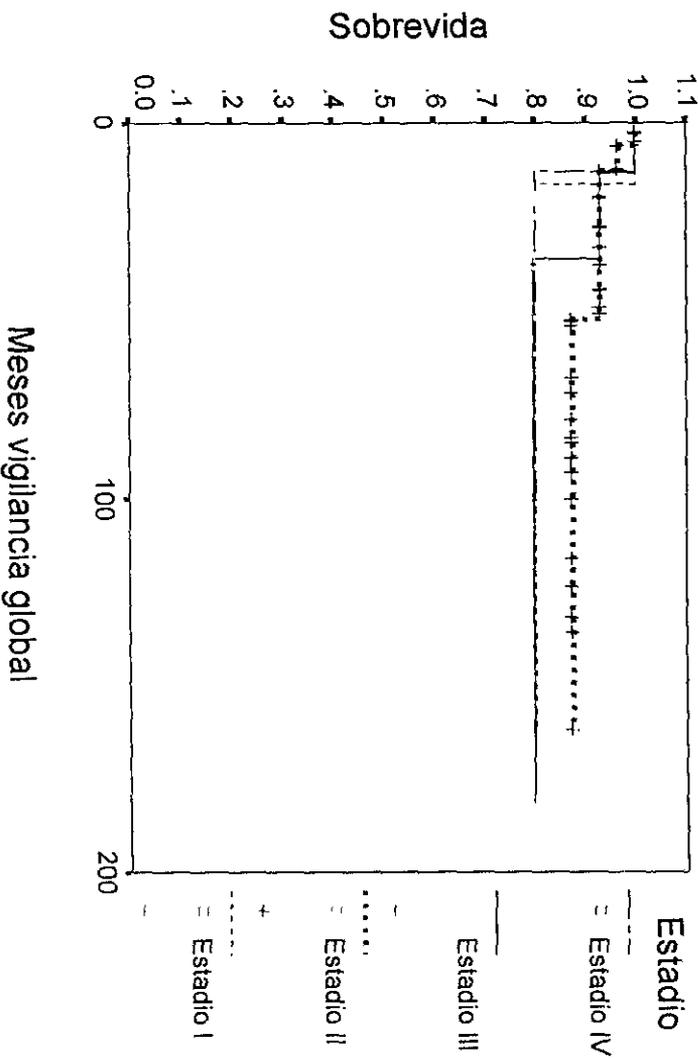
<b>ESTADIO</b>	<b>Nº PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>ESTADIO I</b>	<b>5</b>	<b>8.9%</b>
I b	2	
I c	3	
<b>ESTADIO II</b>	<b>32</b>	<b>57.1%</b>
II a	7	
II b	1	
II c	23	
II d	1	
<b>ESTADIO III</b>	<b>12</b>	<b>21.4%</b>
III a	2	
III b	2	
III c	6	
III d	2	
<b>ESTADIO IV</b>	<b>7</b>	<b>12.5%</b>
IV a	4	
IV b	2	
IV c	1	
<b>TOTAL</b>	<b>56</b>	<b>100%</b>

# NUMERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS POR AÑO

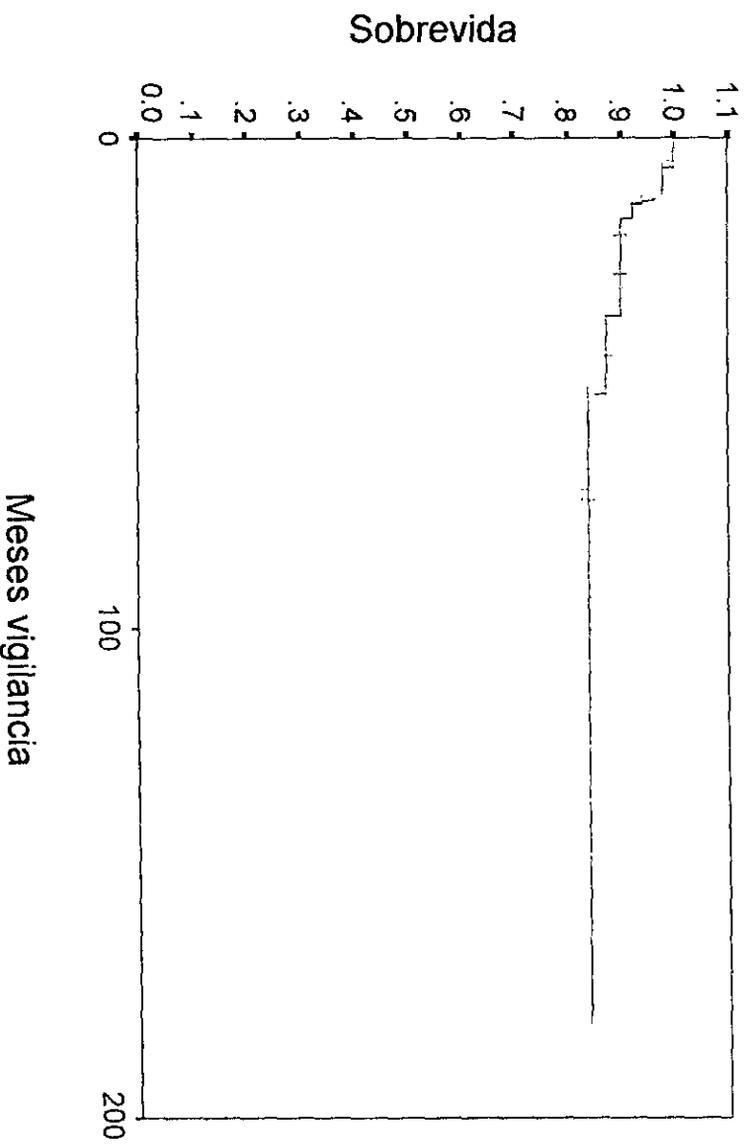


# Retinoblastoma

## Sobrevida por estadio.



# Sobrevida global de los niños con retinoblastoma



## BIBLIOGRAFIA

1. Donaldson SS, Egbert PR, Newsham I, and Cavenee WK. Retinoblastoma. In Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology Third Edition, Lippincott – Raven Philadelphia NY, 1997,699-715.
2. Smith BJ, and O'Brien JM. The Genetics of Retinoblastoma and Current Diagnostic Testing. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996;33:120-3.
3. Bravo-Ortiz JC, Mendoza-Sánchez HF, Fajardo-Gutierrez A. Algunas Características epidemiológicas del retinoblastoma en niños residentes del Distrito Federal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996,53(5):234-9.
4. Gómez R, Leal-Leal C, Rivera-Luna R, Medina-Esparza A, Martínez-Avalos A, y col. Los Aspectos Epidemiológicos en el retinoblastoma bilateral. *Gac Med Mex* 1995;131:527-35.
5. Khelifaoui F., Validire P., Auperin A., Quintana E., et al. Histopathologic Risk Factors in Retinoblastoma. *Cancer* 1996;77:1206-13.
6. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998;132:505-8.
7. Mullaney PB, Karcioğlu ZA, Huaman AM, Mesfer SA. Retinoblastoma associated orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol* 1998;82:517-21
8. Amoaku WK, Willshaw HF, Parkes SE, Shah KJ, et al. Trilateral Retinoblastoma. *Cancer* 1996;78:858-63.
9. Shields CL, De Potter P, Himelein BP, Shields JA, et al. Chemoreduction in the Initial Management of Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1330-8.
10. Greenwald MJ, Strauss LC. Treatment of Intraocular Retinoblastoma with Carboplatin and Etoposide Chemotherapy. *Ophthalmology* 1996;103:1989-97.
11. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Himelein BP, et al. The Effect of Chemoreduction on Retinoblastoma-induced Retinal Detachment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:165-9.
12. Bechrakis NE, Bornfeld N, Schueler A, Coupland SE, et al. Clinicopathologic Features of Retinoblastoma After Primary Chemoreduction. *Arch Ophthalmol* 1998;116:887-93.

13. Pratt CB: Management of malignant solid tumor in children. *Ped Clin N Am* 19: 1141-1155, 1972.
14. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of Combined Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1339-43.
15. Shields CL, Shields JA, Needle M, De Potter PD, et al. Combined Chemoreduction and Adjuvant Treatment for Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997;104:2101-2111.
16. Kiratli H, Bilgiç S, Özerdem U. Management of Massive Orbital Involvement of Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1998;105:322-6.
17. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Treatment of Retinoblastoma with Indirect Ophthalmoscope Laser Photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:317-22.
18. Lueder GT and Goyal Rakesh. Visual Function After Laser Hyperthermia and Chemotherapy for Macular Retinoblastoma. *Am J of Ophthalmology* 1996;121(5):582-4.
19. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JL, et al. Chemotherapy With Focal Therapy Can Cure Intraocular Retinoblastoma Without Radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1321-8.
20. Fontanesi J, Pratt CB, Hustu HO, Coffey D. et al. Use of Irradiation for Therapy of Retinoblastoma in Children more than 1 Year Old: The St. Jude Children's Research Hospital Experience and Review of Literature. *Medical and Pediatric Oncology* 1995;24:321-6.
21. Imhof SM, Mourits M, Hofman P, Zonneveld FW, Et al. Quantification of Orbital and Mid-facial Growth Retardation after Megavoltage External Beam Irradiation in Children with Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1996;103:263-8.
22. Dunkel IJ, Gerald WL, Rosenfield NS, StronglEW, et al. Outcome of Patients With a History of Bilateral Retinoblastoma Treated for a Second Malignancy: The Memorial Sloan-Kettering Experience. *Med Ped Oncol* 1998;30:59-62.
23. Dickman PS, Barmada M, Gollin SM, et al. Malignancy after Retinoblastoma: Secondary Cancer or Recurrence. *Hum Pathol* 1997;28:200-5.

24. Moscinski LC, Pendergrass TW, Weiss A., Hvizdala E., Et all. Recommendations for the Use of Routine Bone Marrow Aspiration and Lumbar Punctures in the Follow-up of Patients with Retinoblastoma. *J of Pediatric Hematology Oncology* 1996;18(2):130-4.
25. Ellsworth Rm. The practical mangement of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1969;67:462.
26. Perales AA, Martínez AA,López CC, et all. Retinoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000;57(2):S6-S7.