

112415



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

RETINOBLASTOMA BILATERAL: EXPERIENCIA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ
1989 - 2003

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ONCOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A
DR. ESTEBAN LOPEZ GAITAN



TUTOR DE TESIS: DRA. AURORA MEDINA SANSON

ASESOR: DR. MARCO RAMIREZ ORTIZ

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 2004



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).

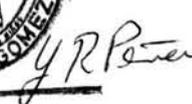
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**“ RETINOBLASTOMA BILATERAL:
EXPERIENCIA DE QUINCE AÑOS
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
1989 a 2003”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ONCOLOGIA PEDIÁTRICA PRESENTA:


DR. ESTEBAN LÓPEZ GAITÁN




SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2004

TUTOR DE TESIS


DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

ASESOR DE TESIS


DR. MARCO RAMÍREZ ORTIZ

México DF a 20 de septiembre de 2004


SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Todo a Jesús por María,
Todo a María para Jesús.

A Dios.
A nuestra madre Naturaleza.

A mi pequeño Angel de la Guarda.

RESUMEN

1.- TITULO

“RETINOBLASTOMA BILATERAL: EXPERIENCIA DE QUINCE AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, 1989 A 2003 “

2.- ANTECEDENTES

El tratamiento del retinoblastoma bilateral ha evolucionado en los últimos años y ha pasado de cirugía radical más radioterapia a preservación ocular mediante la integración racional de las distintas modalidades terapéuticas: crioterapia, fotocoagulación, quimioterapia y radioterapia. Esta evolución ha permitido disminuir las secuelas de la radioterapia y de la cirugía mutilante mejorando la calidad de vida de los sobrevivientes

3.- JUSTIFICACIÓN

Conocer los resultados del tratamiento del RB bilateral y su evolución histórica dentro de nuestro hospital es el primer paso para el desarrollo de nuevos protocolos de manejo encaminados a mejorar la supervivencia, aumentar las tasas de preservación ocular y limitar las secuelas.

4.- OBJETIVOS

Conocer la experiencia del HIMFG en el tratamiento del Retinoblastoma bilateral en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, salvamento ocular y secuelas, empleando las diferentes modalidades terapéuticas, además de identificar factores propios de nuestra población que pudieran haber influir en los resultados.

6.- METODOLOGÍA

Estudio restrospectivo, descriptivo no comparativo, de serie de casos. Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de RB bilateral tratados en el HIMFG de enero 1989 a diciembre 2003. Se analizaron las características clínicas, sitio de procedencia, antecedentes familiares de RB, tratamiento recibido, abandonos, supervivencia libre de evento, supervivencia global, causas de muerte y secuelas debidas al tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Terminar una etapa más en mi formación académica es motivo de gran satisfacción personal. Tener la confianza y el apoyo incondicional de mi papá Fernando y de mi mamá Lupita quienes mediante su lucha diaria y su ejemplo forjaron las bases de mi constancia, y que han sido gran apoyo en esta carrera. Mi hermano Fernando quien ha estado especialmente a mi lado cuidando mi aventura. Mi hermana Pupé quien ha servido de ejemplo claro de que lo que se sueña se puede alcanzar.

Doy gracias a las instituciones que me han formado, que básicamente han sido los hermanos Maristas, Lasallistas, así como a la UNAM a través de mi Hospital Infantil de México Federico Gómez. A todos y cada uno de mis compañeros en este viaje educativo, ya sea por un instante o para siempre como grandes amigos, mil gracias.

La familia López y la familia Gaitán han tenido diariamente sus propias experiencias que al compartirlas con mi persona han aumentado mi visión del mundo, sin tener que haber vivido todo. La unión de estas familias y su enriquecimiento con mi cuñado Rafa y mi comadre Eva, así como Andrea, Adriel, Alejandro han sin duda aumentado ese compromiso hacia los que me esperan como uno de los mejores de lo que estoy haciendo.

Mi esposa Ayumi, mi pequeña Izumi, y si Dios quiere, nuestro próximo bebé han sido testigos de las horas de trabajo y estudio que les he tomado prestado como esposo y papá para consolidar esta profesión, mil gracias por tanto amor y esperanza.

Este trabajo y lo que le rodea es testigo mudo de mis grandes maestros: aquellos pacientes que tienen la confianza de ponerse en mis manos, cuya meta es la vida, así como los médicos que realmente compartieron sus conocimientos y me guiaron en este apasionante mundo oncológico. Gracias al Dr. Sergio Gallegos y particularmente a la Dra Medina, quien en este año de evolución en mi Hospital ha mantenido mi amor a la oncología, mediante su dedicación, trabajo y enseñanza: Esta es nuestra tesis.

ÍNDICE

RESUMEN	1
AGRADECIMIENTOS.....	2
INDICE	3
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	6
Generalidades.....	6
Historia.....	6
Epidemiología	8
Factores Predisponentes	10
Embriología de la Retina.....	11
Histopatología	13
Genética.....	14
Cuadro Clínico.....	15
Imagenología	16
Abordaje Diagnóstico	19
Diagnóstico Diferencial	20
Sistemas de estadificación	22
Tratamiento	23
Pronóstico	33
Consejo genético	34
Seguimiento del Sobreviviente	35

ANTECEDENTES	42
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
JUSTIFICACIÓN.....	44
OBJETIVOS.....	45
METODOLOGÍA	46
RESULTADOS.....	50
DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIONES.....	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
ANEXOS	66

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, las neoplasias malignas en la población pediátrica han adquirido mayor importancia en la salud pública de nuestro país, debido al cambio epidemiológico propio de un país en desarrollo. Actualmente el cáncer ha desplazado en frecuencia a los padecimientos infecciosos y ocupa el segundo lugar en mortalidad en la población de 5 a 14 años.

El retinoblastoma (RB) muestra una distribución geográfica y ha sido identificado en varios países como una de las neoplasias pediátricas mas frecuentes: EU 3.2%, HIM 5%, Colombia 6% (1, 2, 3) y es particularmente común en países como la India. Los excelentes resultados obtenidos en el tratamiento de esta neoplasia, con tasa global de curación mayor del 90% (1, 4, 5, 6) han permitido pensar no sólo en curar, de modo que los objetivos actuales del tratamiento consideran la calidad de vida, e intentan limitar las secuelas del tratamiento.

MARCO TEÓRICO

A.- GENERALIDADES

El RB es un tumor de tejidos neuronales embrionarios y representa la neoplasia intraocular más común en la infancia (1, 7, 8, 9). Aunque es raro reconocerlo al nacimiento, el RB se considera una neoplasia congénita (10) y afecta predominantemente niños jóvenes. En forma retrospectiva Abramson encontró que en los niños diagnosticados en el primer mes de vida, en el 67% el diagnóstico fue oportuno por historia familiar (11). El tumor tiene un patrón de crecimiento variable, puede originarse de uno o múltiples focos y en los casos bilaterales, puede manifestarse en un ojo varios meses antes de poder ser visto en el otro.

El RB es causado por la mutación en un gen que expresa una proteína central para el control de ciclo celular; la mutación puede ocurrir en forma esporádica o hereditaria. Los niños con el tipo hereditario tienen una susceptibilidad particular para desarrollar otro tipo de neoplasias.

El retinoblastoma sirve de modelo para entender la genética y herencia de los tumores pediátricos (Knudson)

B.- HISTORIA

La primera descripción del RB fue hecha en 1597 y la primera enucleación como tratamiento fue descrita en 1767 por el Dr. Llayers en Londres.

El origen celular del RB fue tema de debate desde 1809, cuando el cirujano escocés Wardrop le reconoció, basado sólo en los hallazgos patológicos ("el retinoblastoma es un tumor discreto que se levanta desde la retina"). Después de esta publicación, otros patólogos, incluidos Robin y Langenbeck, confirmaron esta teoría por los hallazgos microscópicos. Sin embargo Virchow pensó que el origen

de la célula era glial, (lo denominó "glioma de la retina"). A finales de 1800, el término neuroepitelioma fue propuesto por Flexner y apoyado por Wintersteiner, ya que creían que el tumor derivaba del neuroepitelio y las rosetas ópticas que ahora comparten su nombre, eran "intentos de fotorreceptores."

A principios de 1900, Verhoeff concluyó que el tumor era derivado de células retinianas indiferenciadas, llamadas retinoblastos y propuso el término Retinoblastoma en 1926, término que fue adoptado por la Sociedad Americana de Oftalmología en el mismo año.

Ya desde 1903 hay reportes en Estados Unidos de la utilización de radioterapia por el Dr. Ligartner, pero fue hasta la década de 1930, cuando Reese y Martin difundieron su uso. En 1933 Foster y Moore en Inglaterra iniciaron el tratamiento con placas radioactivas y en 1953, Kupfer en Maryland USA, describió el primer caso tratado con quimioterapia. En 1959 Schwickerath en Alemania, reportó el primer caso tratado con fotocoagulación láser. En 1967 se reportó por Lincoff en Nueva York, el uso de la crioterapia. Fue en 1996 cuando el Dr Abramson reportó el primer caso tratado con dioláser, y con quimioterapia local (periocular)

Margo y colaboradores, propusieron el término retinocitoma para tumores bien diferenciados con características benignas; para este mismo tumor, Gallie y colaboradores, describieron las características clínicas y sugirieron llamarlo Retinoma

Las características histopatológicas, inmunohistoquímicas, ultraestructurales y moleculares del RB apoyaron el concepto de que este tumor se origina de una célula multipotencial. Esta célula puede desarrollarse en casi cualquier tipo de célula retiniana interna o externa, incluidos los fotorreceptores.

C.- EPIDEMIOLOGÍA

El tercer estudio nacional de sobrevivientes de cáncer, indica un porcentaje de incidencia de 11 casos nuevos de RB por millón de niños menores de 5 años, en Estados Unidos se diagnostican cerca de 350 casos nuevos al año (1 de cada 18,000 recién nacidos vivos) (1). En Singapur se reporta una incidencia de 2.4 casos por millón de niños menores de 9 años. Aunque los datos de países en desarrollo son menos completos, los oncólogos en América Central y Sudamérica, Medio Oriente e India, sugieren que el RB tiene mayor incidencia en estos países

El RB es unilateral en 70 a 80% y bilateral en 20 a 30%. En los Estados Unidos, de los pacientes que desarrollan RB, 40 a 60 casos son bilaterales. No hay predilección racial o de género. Los casos se distribuyen de la siguiente forma:

60 % no hereditario unilateral

15 % hereditario unilateral

35 % hereditario bilateral

De los niños que tienen RB, sólo 10% tienen historia de este tumor en la familia y 90% son los primeros en desarrollar cáncer de ojo.

El RB puede estar presente al nacimiento y es casi restringido a la infancia, pues en la mayoría de los casos se diagnostica antes de los 5 años (promedio del diagnóstico a los 2 años), detectar RB después de los 6 años es raro. Los casos bilaterales se caracterizan por tener un diagnóstico más temprano. Los casos esporádicos de RB se han asociado a edad avanzada de los progenitores.

La mayoría de los casos son esporádicos, sin embargo se ha documentado bien la enfermedad hereditaria, que tiene un patrón autosómico dominante, de penetrancia incompleta. Un modelo del doble golpe se ha desarrollado para explicar las observaciones de los casos familiares, que generalmente son multifocales y bilaterales mientras que los casos típicos se presentan como enfermedad unifocal a mayor edad. De acuerdo a este modelo, tan sólo se

necesitan dos eventos mutacionales para el inicio del tumor. El primero de éstos puede ser heredado por la línea germinal (en casos hereditarios) o puede ocurrir somático (no hereditarios). El segundo evento ocurre somáticamente en cualquier caso y lleva a la formación de tumor en cada célula afectada.

La presencia de una deleción en el cromosoma 13 en células constitucionales de un pequeño número de pacientes dieron la primera evidencia que apoyaba esta teoría. Aunque las deleciones varían entre familias, cada deleción afecta al menos 13q14 que es el locus del gen RB1.

En la teoría del doble golpe estas deleciones en la línea germinal pueden actuar como el primer golpe y confieren el riesgo de formación de tumor con aspecto dominante. La resolución de la tecnología citogenética y el desarrollo de las pruebas para locus de ADN en la vecindad del gen RB1, han permitido detectar la presencia de rearrreglos genómicos más sutiles. Estas técnicas pueden ser usadas para identificar a individuos que tienen mutaciones no penetrantes en el locus del RB1.

Los pacientes sin mutaciones grandes en este locus pero con RB bilateral o familiar, tienen mutaciones similares a las de casos esporádicos. El segundo paso en la génesis tumoral involucra una alteración en el alelo normal donde el alelo mutante es desenmascarado. La primera mutación en este proceso puede ser heredada y tiene comportamiento recesivo en la célula retiniana. La eliminación del cromosoma que tiene el alelo "salvaje" seguido por la duplicación del cromosoma mutante es uno de los mecanismos del porque la célula se convierte en homocigoto.

Aunque la predisposición a mutaciones en el gen RB1 ocurre de forma similar en casos esporádicos que en los familiares, sólo los segundos tienen mutaciones en cada célula. Los pacientes con enfermedad hereditaria también tienen riesgo al desarrollo de tumores primarios de otros sitios, principalmente sarcoma osteogénico. La alta propensión esta determinada por la mutación en RB1. deteccipon de una relación entre ambas entidades fue posible con la comparación de los genotipos de ambos tumores, observándose homocigocidad

en el locus de ambos tumores de los mismos pacientes. Más aún, algunos osteosarcomas esporádicos tienen afectado el mismo mecanismo molecular.

Estos estudios dieron datos útiles para el aislamiento del gen RB1. En los tumores donde RB está mutado o ausente, la transcripción intracelular de elementos es promotora del ciclo celular. Este comportamiento lleva a la progresión del ciclo celular y al comportamiento maligno. La introducción del gen salvaje en líneas celulares mutadas, mediante vectores retrovirales recombinantes, llevó *in vitro* a la reversión del comportamiento maligno.

El examen de los casos esporádicos mostraron que la enfermedad frecuentemente se origina de una mutación germinal nueva en el alelo paterno, seguido por alteraciones o pérdida del alelo materno. Este hallazgo sugiere que la mutación del gen RB1 ocurre más frecuentemente durante la espermatogénesis, o que el gen paterno durante la embriogénesis es más susceptible a la mutación.

Investigaciones de alteraciones genéticas tanto del ADN como del ARN, revelaron una correlación entre la falta del producto del gen y la aparición del tumor. Además de los osteosarcomas hay otras neoplasias asociadas a las mutaciones de este gen, por ejemplo cerca de 15% de los carcinomas y 25% de los cánceres de mama. El estudio molecular de estas neoplasias muestra que no todos los tumores son resultado directo de esta mutación, pero que el producto de este gen tiene un importante papel en el crecimiento o diferenciación de varios tipos celulares (cerebro, riñón, ovario, bazo, hígado, placenta y retina)

D.- FACTORES PREDISPONENTES

CONGÉNITAS - FAMILIARES

Muchas anomalías congénitas han sido asociadas con RB (0.05% de los casos de RB tienen otras anomalías): defectos cardiovasculares hiperostosis cortical infantil, dentinogénesis imperfecta, cataratas familiares congénitas, incontinencia pigmenti y paladar hendido.

Síndrome de Bloch - Sulzberger (ligado al X), letal en hombres; caracterizado por mujeres con retinopatía pigmentaria, opacidad corneal, cataratas, nistagmus, escleras azules, miopía, pseudoglioma, anormalidades dentales, anormalidades pigmentación de la piel, deficiencia mental

Una asociación con retraso mental ha sido sugerida en niños con el síndrome de delección D, pero debe aclararse que la mayoría de los pacientes con RB no tienen déficit neurológico. Hay ya también reportes de RB en niños producto de fertilización asistida (12)

ETIOLOGÍA INFECCIOSA

Dentro de la proteína RB se han encontrado oncoproteínas virales de poliomavirus (SV40) adenovirus (Ad 2 y Ad 5) así como papilomavirus (HPV 16). Una de las funciones de las oncoproteínas virales es permitir la síntesis de ADN. Se sugiere que uno de los modelos de acción involucra el secuestro de la proteína RB defosforilada, inhibiendo la regulación negativa del crecimiento y permitiendo la síntesis.

E.- EMBRIOLOGÍA DE LA RETINA

Dado que el RB probablemente se desarrolla a partir de los retinoblastos primordiales, que tienen la capacidad de diferenciarse a través de líneas de fotorreceptores o de células de Mueller, es importante conocer la embriología del tumor.

El ojo en desarrollo aparece en el día 22 del embrión, como un par de sombras surcando sobre los lados del cerebro anterior. Con el cierre del tubo neural, estos surcos forman protuberancias, llamadas vesículas ópticas. Estas vesículas subsecuentemente entran en contacto con la superficie del ectodermo, provocando su diferenciación hacia la formación del cristalino (día 28).

Posteriormente, la vesícula empieza a invaginarse para formar la copa óptica de doble pared (día 33). Estas dos paredes son en un inicio separadas por el espacio intrarretiniano, que desaparece rápidamente. La vesícula no sólo se invagina de lo lateral a lo medial, sino también de lo superior a lo inferior, formándose el tallo óptico y la fisura coroidea, que es por donde la arteria hialoidea alcanza la cámara anterior del ojo. Al fusionarse la fisura coroidea, la desembocadura de la copa óptica se convierte en una apertura redonda: la futura pupila.

La capa externa (hacia la cavidad orbitaria) de la copa neural se caracteriza por pequeños gránulos pigmentados, por lo que se denomina capa pigmentada, mientras que la capa interna se denomina capa neural.

La parte neural interna (hacia el humor vítreo) en las cuatro quintas partes posteriores forma la pars óptica retinae, que se diferencia en la capa fotorreceptora (conos y bastones) y la capa del manto (neuronas y células de soporte), incluidas capa nuclear externa (núcleos de bastones y conos) capa nuclear interna (núcleo de células bipolares) y células de la glia- Muller, amácrinas y horizontales. La región más anterior de la capa neural (una 5ta parte) forma la pars óptica retinae, que dará lugar al iris y al cuerpo ciliar.

La copa está unida hacia el cerebro por su base, el tallo óptico. Durante la 7a semana de desarrollo la fisura coroidea del tallo óptico se fusiona, creciendo la capa interna por el incremento en las fibras nerviosas y por que esta capa provee células de la glia a estas fibras.

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO OCULAR.

PAX 6 es un gen clave en el desarrollo del ojo (39). Este gen es miembro de la familia de "cajas pareadas", que son factores de transcripción que contienen dos motifs de unión al ADN, que incluye un dominio pareado y un homodominio pareado. Inicialmente este factor de transcripción es expresado en una banda del puente neural anterior antes de que inicie la neurulación. Se ha calculado que PAX6 regula la expresión de 2,500 genes involucrados en el desarrollo del ojo

como Eya1 y Six. Para que estas células sólo crezcan como capa interna y externa y no en forma lateral, se activa un el gen Notch, que es encargado de evitar la diferenciación en forma no diferenciada, mientras se terminan las condiciones locales

La señal de separación de la capa óptica del cerebro anterior es modulada por SHH expresado en la placa precordial. SHH regula la expresión positiva de PAX2 y vuelve negativa la expresión de PAX6, sólo en el centro, así PAX2 es expresado en el tallo y PAX6 en la capa neural de la copa óptica. Aquí los factores producidos por el ectodermo (factor de crecimiento fibroblástico FGF), promueven la diferenciación de la capa neural interna, mientras que el factor de crecimiento de transformación tipo beta ($TGF\beta$), secretado por el mesénquima rodeante, dirige la formación de la capa interna. Al parecer FGF regula un factor de transcripción, CHX10, mientras que $TGF\beta$ regula al gen MITF.

De forma contraria, mientras persiste PAX6 en la capa interna, este gen promueve la secreción de BMP4 hacia el ectodermo, manteniendose en este también la expresión de PAX6, que regula la expresión de SOX2 y LMAF, dos factores de transcripción involucrados en la diferenciación del cristalino.

F.- HISTOPATOLOGÍA

Las células del RB se caracterizan por ser células pequeñas a medianas, con un gran núcleo y escaso citoplasma, muchas veces con áreas de necrosis y calcificación, los tumores más diferenciados pueden formar rosetas alrededor de los vasos (rosetas de Flexner-Wentersteiner o rosetas de Homer Wright)

PATRONES DE CRECIMIENTO

Aunque se han identificado tres tipos de crecimiento, no se ha visto que estos tengan diferencias pronósticas.

Crecimiento endofítico: El tumor crece hacia la cavidad vítrea

Crecimiento exofítico: El tumor crece hacia el espacio subretiniano, separando la retina subyacente.

Los tumores maculares ocurren en edades más tempranas, mientras que los tumores periféricos ocurren más tardíamente.

G.- GENÉTICA

Gen Rb1 Cx 13q14,

Este gen, de 180 Kb, expresa un ARN mensajero de 4.8 Kb y está conformado por 27 exones. Se han identificado al menos 200 mutaciones en la secuencia del gen que pueden llevar a la formación de tumor. La proteína que se expresa contiene 928 aminoácidos de cerca de 110 kDa. La proteína tiende a estar localizada en el núcleo.

La fosforilación de la proteína RB en una célula afectada desobedece la supresión del crecimiento y permite el inicio de la división celular. La proteína no fosforilada (p110 RB) se une a E2F1, factor de transcripción regulador del ciclo celular en la fase G1. El complejo E2F1/RB enmascara la transactivación del dominio de E2F1 e inhibe los elementos que le rodean. La proteína RB está asociada a la histona-deacetilasa 1. La incorporación de la deacetilasa a E2F1 permite la desacetilación de las histonas, modulando la estructura local del ADN. La fosforilación de la proteína RB en el sitio G1ZS resulta en la liberación de este factor de transcripción permitiéndole ser activo. Además, cinasas específicas se activan permitiendo la progresión de G1 hacia M. Una vez completado el ciclo celular, fosfatasas desfosforilan la proteína RB permitiéndole secuestrar de nuevo E2F1 en compuestos inactivos.

Esta mutación se asocia también con sarcoma osteogénico (OS), cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas. El primer reporte del segmento de ADN que predispone a RB y OS fue hecho por Friend y Cols (14)

Otras alteraciones genéticas detectadas en RB son: ganancias 1q31 (52%) 6p22 (44%) 12p24(30%) 13q32 (12%), pérdidas 16q22 (14%), alteraciones en el gen RBKIN Cx 16q22. Hay reportes aislados de RB en pacientes con

cromosopatías como síndrome de Lowe con alteraciones en el cromosoma X (15) y síndrome de delección 13q (38)

H.- CUADRO CLÍNICO

Muchos de los tumores en EU son detectados cuando el tumor permanece intraocular, sin invasión distante incluso ni local. En países en desarrollo el diagnóstico frecuentemente se hace cuando el ojo esta extensamente afectado o hay extensión extra orbitaria aparente y la mayoría de los pacientes ya tuvieron invasión local. Los signos y síntomas de un tumor intraocular dependen de su tamaño y posición. (16)

El signo más común de presentación es leucocoria en uno o ambos ojos. Leucocoria es la ausencia de reflejo rojo del ojo (o de pupila sana negra), es un reflejo de la luz en la pupila de color blanco, normalmente se manifiesta cuando el tumor es grande o cuando ya ocasionó desprendimiento retiniano, llevando a masa retrolental visible a través de la pupila. Si hay hemorragia vítrea debido a sangrado de los vasos retinianos, la pupila quizá parece tener un reflejo oscuro en vez del reflejo blanco (17). La leucocoria se desarrolla entre los 6 y 24 meses de edad, y en promedio se vuelve aparente a los 12 meses en los casos bilaterales y 23 meses en los unilaterales.

La segunda presentación más común es estrabismo. La pérdida de la visión central en la mácula quizá ocasiona alteraciones de los reflejos fusionarios, causando que el ojo afectado vaya a la deriva. Puede ser exotropia o endotropia.

Otras características oftalmológicas clínicas pueden indicar incluso la necesidad de enucleación inmediata. La heterocromia (color diferente de cada iris) puede ser el signo inicial de retinoblastoma secundario a la neovascularización del iris. El diagnóstico de RB debería siempre ser considerado en pacientes con esta condición.

La rubeosis iridis, o neovascularización de la superficie del iris ocurre en cerca del 17% de los pacientes en general y en 50% de los pacientes con enfermedad avanzada que requerirán enucleación. El sangrado espontáneo que

ocurre en estos casos puede ocasionar hipema (sangrado en la cámara anterior) y el diagnóstico potencial de RB debe investigarse en todo niño con hipema, sin antecedente de sangrado de cámara anterior.

El glaucoma puede deberse a neovascularización de la cámara anterior o sinequias anteriores y ser resultado de rubeosis iridis y el glaucoma de ángulo cerrado puede ser secundario a obstrucción mecánica de la cámara anterior por la cornea empujada por un gran tumor intavítreo.

Las siembras vítreas anteriores que producen siembras en la cámara anterior pueden causar pseudohipopión (células en la cámara anterior). El tumor intraocular es indoloro a menos que haya glaucoma o proceso inflamatorio.

Las metástasis pueden tener diferentes vías: Infiltración directa al nervio óptico y cerebro o espacio subaracnoideo, o mediante metástasis hematógica a hueso pulmón y cerebro. Las metástasis por vía linfática no son consideradas.

I.- IMAGENOLOGÍA

EXAMEN BAJO ANESTESIA

Shields recomienda los siguientes pasos para examinación, dependiendo de la situación clínica; primero un examen externo ocular de ambos ojos con refracción. Después medición de la presión intraocular por determinación de Schiotz. Examen de ambos ojos con lámpara slit, usando microscopía. Oftalmoscopia indirecta con gentil depresión de la esclera de ambos ojos. Dibujo del fondo mostrando localización y tamaño de los tumores con posterior toma de fotografías. Angiografía fluorescente de los tumores seleccionados.

Después de esto, los pasos a seguir son: ultrasonido del tumor, tratamiento del ojo con fotocoagulación o crioterapia y fotografías postratamiento. (en caso necesario, aquí es el momento de enuclear) o en casos seleccionados de colocar la placa radioactiva.

ANGIOGRAFÍA FLUORESCENTE

La angiografía fluorescente puede proveer información útil diagnóstica y terapéutica en algunos niños con RB localizado. Los tumores muy pequeños muestran solamente vasos de alimentación dilatados en la fase arterial, vascularización en la fase venosa y persistencia del contraste (manchado) leve de la masa. Los tumores medianos muestran mayor hipervascularidad venosa y manchado más persistente. Los tumores medianos muestran marcada dilatación de las arterias de alimentación y de las venas, éstos tumores muestran también numerosas ramificaciones de la superficie del tumor.

Los retinoblastomas endofíticos muestran grandes vasos de alimentación y de drenaje.

La angiografía quizá sea de alguna utilidad para diferenciar RB con regresión espontánea (retinocitoma) de aquellos tumores viables. Una regresión espontánea muestra sólo transmisión del contraste retrocoroidal, pero es difícil de evaluar. El patrón de fluorescencia es similar al patrón visto después de la radioterapia exitosa para un RB.

ULTRASONIDO

Los RB tienen características ultrasonográficas que ayudan a distinguirlos de pseudoretinoblastomas. Actualmente se realiza un Scan tipo A y otro tipo B (SA y SB)

El SA muestra típicamente ecos internos altos dentro del tumor, y rápido atenuamiento del patrón orbitario normal. Hay frecuentemente un área anecoica en la porción basal del tumor cerca de la esclera.

El SB muestra una masa redonda a irregular con numerosos ecos reflectivos dentro de la lesión, con una atenuación del eco o ausencia del eco de los tejidos blandos sanos retrotumorales, que ocurre por atenuación de la reflexión del sonido por las calcificaciones.

El US puede ser usado para documentar regresión tumoral después de la radioterapia. El US tiene una sensibilidad reportada de hasta 100% (23), sin embargo sólo 90% de las veces es capaz de delimitar afección al nervio óptico, a diferencia del estudio histopatológico.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA

Conforme avanza el tiempo, la necesidad de una radiografía simple para detectar calcificaciones intraoculares ha disminuido, ya que la TAC tiene ventaja sobre el US y la Rx, en su capacidad de delinear mejor la extensión tumoral y detectar la presencia de un pinealoblastoma asociado (RB trilateral)

El retinoma parece una masa introcular con focos de calcificaciones dentro del tumor (en más del 80% de los casos). Es de notar que los focos de extensión extraocular no están calcificados. Hay otras condiciones que pueden dar calcificaciones intraoculares (incluso osificaciones), como son astrocitoma retiniano, enfermedad de Coats, angiomatosis retiniana, endoftalmitis por nematodo.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Un retinoblastoma es moderadamente hipertenso al vítreo en T1 y se vuelve hipotenso en T2 y las áreas de calcificación se atenúan en T2. Algunos autores han reportado que la hemorragia y el exudado son marcadamente diferentes del tumor, lo cual tiene potencial valor en la comparación pretratamiento con la evaluación de la respuesta al tratamiento.

La RMN de la órbita es más útil para detectar la extensión del tumor hacia el nervio óptico y para evaluar el nervio óptico cuando hay extensión intracraneana del tumor.

J.- ABORDAJE DIAGNOSTICO

El familiar de un niño afectado nota una anormalidad del ojo que le lleva a solicitar la evaluación por un médico. Las estrategias actuales de detección permiten al pediatra evaluar la leucocoria con un oftalmoscopio. La apariencia de una masa cremosa, rosada o blanco nieve con proyección hacia el vítreo durante el examen oftalmológico sugiere retinoblastoma. Sin embargo los hallazgos asociados a las alteraciones retinianas, hemorragia vítrea u opacidad media pueden interferir con la inspección, siendo necesaria la exploración bajo anestesia.

Si el diagnóstico es confirmado por un oftalmólogo o por imagenología (US y TAC), la confirmación patológica es innecesaria. Cuando el tumor esta en etapa avanzada, diferenciar siembras vítreas de tumores multifocales puede ser difícil, sin embargo, esta diferenciación puede ser importante para el pronóstico y el consejo genético.

La detección oportuna del tumor es importante no sólo para prevenir la enfermedad metastásica, sino también para permitir salvar el órgano e incluso la visión. Dada la importancia de esto, se ha sugerido que durante la primera visita del niño sano, debe ser incluida la visión de fondo de ojo bajo dilatación pupilar, además de que se pueden detectar cataratas infantiles o congénitas, presentes en cerca de 1 por 2,000 nacimientos. Para la detección de ambas condiciones, los pediatras no requieren entrenamiento específico, sino únicamente el de su formación universitaria.

La evaluación pretratamiento debe ser individualizada para cada paciente. Los pacientes con pequeños tumores, deben ser también incluidos en el análisis bajo imagen. Una estadificación más extensiva es innecesaria en estos pacientes a menos que haya duda o conformación de afección al nervio óptico, o invasión de coroides. Una punción lumbar para obtener LCR y citología, así como RMN se llevan a cabo. Debido a la rareza de las metástasis extracraneales, un examen de médula ósea o gammagrafía ósea, es innecesaria a menos que el médico sospeche enfermedad sistémica.

EVALUACIÓN DE ENZIMAS DEL HUMOR ACUOSO

La mayoría de las pruebas de laboratorio son de poca utilidad en el RB. Algunos investigadores encontraron que en especímenes enucleados, la relación entre los niveles plasmáticos y del humor acuoso de DHL y fosfoglucoisomerasa, está elevada en la mayoría de los pacientes con RB, pero no en los pacientes con pseudoretinoblastoma. La obtención de líquido se puede hacer mediante fina y cuidadosa paracentesis de la cámara anterior, sin embargo este procedimiento es innecesario ante el cuadro clínico.

BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA

Teóricamente la BAF debería ser un buen método diagnóstico, sin embargo el diagnóstico es hecho usualmente en las bases de los hallazgos clínicos y radiológicos, por lo que las técnicas invasivas rara vez son necesarias y para muchos autores este es un procedimiento potencialmente peligroso. Debe mencionarse que en el caso de realizarse, las células malignas tumorales pueden ser identificadas y diferenciadas del infiltrado eosinofílico que predomina en la enfermedad por nemátodos.

En caso realmente necesario, el abordaje recomendado por Shields es pasar a través de la córnea periférica, cámara anterior, iris periférico-zónula y luego hacia el tumor. Al parecer es más difícil, pero es una forma de inducir menos siembras de células neoplásicas en los tejidos orbitarios.

RIESGO DE METÁSTASIS

En algunos estudios (13) se encontró que la presencia de exoftalmos, catarata, pseudohipopión, invasión a coroides y un retraso en el tratamiento de más de 3 meses, estaban ampliamente asociados con riesgo de metástasis

tumoral al diagnóstico, mientras que la afección al nervio se asocia con progresión y metástasis posterior al tratamiento

K.- DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Un número de condiciones benignas puede simular clínicamente RB (o pseudoretinoblastomas) e incluso pueden ser un reto para el oftalmólogo. La definición clínica es mandatoria, debido a que estas enfermedades tienen manejo considerablemente distinto al RB. Los reportes iniciales sugieren que cerca del 16 al 30% de los diagnósticos de RB tenían un diagnóstico histopatológico diferente. Actualmente la mayoría de los clínicos están más familiarizados y las enucleaciones innecesarias cada vez son más raras.

Otra condición es la masa vítrea, que con la excepción del meduloeptelioma, estas lesiones son muy parecidas al RB.

El examen sistémico debe dirigirse a descartar alteraciones compatibles con Trisomía 13, como esclerosis tuberosa. Deben distinguirse los llamados pseudoretinoblastomas mediante interrogatorio (rubeola en el embarazo, trauma neonatal, prematuridad - terapia con oxígeno o leucocoria desde el nacimiento, contacto con cachorros, descartar cataratas, retinopatía del prematuro, hiperplasia primaria del vítreo, toxocariasis ocular entre otras. Además, en la exploración estos tumores causan obvia tracción vitrorretiniana, lo cual es una condición extremadamente rara en el RB no tratado.

Aproximadamente 60% de los diagnósticos diferenciales están conformados por tres entidades: endoftalmitis por *Toxocara Canis* (ETC), Hiperplasia vítrea primaria persistente (PHPV) y enfermedad de Coat (abrigo-lana). Todas tienen afección retiniana y quizá fibrosis retrolenticular. ETC es causada por la larva de un nemátodo que afecta a todas las edades pediátricas, excepto neonatos. La clínica y la serología son importantes para el diagnóstico, la inflamación ocular no es común, e incluso la larva no ocasiona respuesta inflamatoria hasta que muere,

provocando un absceso eosinofílico localizado alrededor del microorganismo; en el sitio de infección se producen condensación vítrea y fibrosis. Ya que el microorganismo es muy pequeño y degenera, la confirmación histológica es difícil.

PHPV es una condición congénita del vítreo, ocasionada por vasos embrionarios que no tienen regresión y que empujan a la retina hacia la cámara anterior. Si la cápsula posterior de la cornea se rompe por tracción de los vasos (o membrana fibrosa), se forma una catarata subcapsular. Algunos casos de PHPV son asociados con una banda del nervio óptico y displasia retiniana. Hay algunos casos raros de reportes de PHPV asociados a RB.

La enfermedad de Coats (19), carece de fibrosis y vascularización del vítreo, ésta enfermedad es caracterizada por teleangiectasias vasculares periféricas de la retina. Estos vasos anormales crean un exudado retiniano rico en lípidos, con formación de macrófagos espumosos e inclusiones de colesterol. Raramente muestran calcificaciones o masas ecoicas al ultrasonido, puede haber retinogliosis o retinosquiasis, que no se han reportado en RB, y tiene una mayor presentación unilateral (95%); la edad media al diagnóstico es de 5 años

L.- SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN

A lo largo del tiempo se han diseñado múltiples sistemas de estadificación para el retinoblastoma, los cuales han sido diseñados tomando diversos aspectos, Howarth y Pratt desarrollaron una estadificación de acuerdo a los hallazgos histopatológicos postquirúrgicos; la clasificación desarrollada por Reese–Ellsworth toma en cuenta la extensión del tumor del ojo basándose en el examen oftalmoscópico, otros como el de Gravowsky considera además de lo anterior, algunos factores pronósticos y una más reciente, la de Murphy, toma en cuenta la evolución natural del tumor. Los cuadros 1 a 4 detallan las características de tres de los sistemas de estadificación más empleados en esta neoplasia.

M.- TRATAMIENTO

Es imposible establecer reglas firmes de tratamiento, cada paciente debe ser individualizado de acuerdo a su estado clínico. La evaluación y tratamiento de pacientes con RB deben ser llevados en un centro con experiencia oftalmológica y oncológica. Previamente, la enucleación fue recomendada para todos los pacientes con tumores unilaterales o para el ojo más afectado de los tumores bilaterales, sin embargo esto ya no es apropiado para tumores pequeños. La radiación representó un aspecto esencial del tratamiento por muchos años, sin embargo, la quimioterapia sistémica combinada con terapias locales, ha resurgido como una mejor opción de tratamiento (20), particularmente en tumores pequeños, además se ha demostrado que el salvamento del ojo afectado con radioterapia sólo se alcanza en el 30% de los casos, mientras que con quimioterapia y tratamiento local se puede alcanzar hasta en 70% (21).

Debe considerarse que los efectos secundarios a largo plazo conocidos, son aquellos en los que se han empleado aparatos de orthovoltaje y que aún no se conocen los efectos de la radioterapia con megavoltaje, con menos dosis y en la modalidad conformacional, o del tratamiento con placas epiesclerales. Así mismo, las complicaciones a largo plazo de la quimioterapia no están completamente definidas.

La edad es un aspecto importante a considerar en el tratamiento, ya que los niños menores de 1 año están en mayor riesgo de desarrollar complicaciones, o nuevos tumores, incluso en el mismo ojo. El patrón de crecimiento es también dependiente de la edad (ver patrones de crecimiento).

Los pacientes con tumores unilaterales sin historia familiar, tienen usualmente al diagnóstico tumores grandes, permitiendo el salvamento sólo en un 20 a 30% de los casos. En el resto de los pacientes surge la pregunta de si valdrá la pena salvar un ojo con visión limitada, con los riesgos de complicaciones y falla al tratamiento que esto conlleva. Por último otra consideración es la localización y tamaño del tumor, ya que cuando la fovea o el haz papilo-macular están involucrados, es deseable evitar terapias localmente destructivas (que parecen ser

mejores cuando el tumor es anterior o ecuatorial), así mismo se evitan cuando el tumor ocupa el 50% de la retina o del volumen intraocular.

LASER (fotocoagulación)

La fotocoagulación puede ser empleada en casos de RB pequeños, y múltiples, menores de 4.5 mm diámetro x 2.5 mm de grosor, o como tratamiento suplementario a la radio y crioterapias. Los tumores no deben involucrar el disco óptico ni la mácula, quizá esta contraindicada si hay siembra vítreas, invasión a la coroides, o involucro de la fovea, disco óptico o pars plana. Probablemente no destruya las células que se encuentran en la coroides, en cuyo caso pudiese promover la diseminación del tumor.

Una o dos hileras, de quemaduras confluentes son colocados alrededor del tumor, para obtener blanqueamiento de la retina que rodea el tumor y cierre de los vasos que lo nutren. En las siguientes semanas el tumor debe regresar a una cicatriz plana o excavada. En algunos casos quizá sea necesario aplicar dos o tres ciclos separados por un mes.

La tracción vítreo-retiniana quizá lleve a una arruga macular y deterioro retiniano transitorio (ablatio fugax) que resuelve en pocas semanas. Si la membrana de Bruch se rompe, puede ocurrir neovascularización coroido-vitreal. Las pequeñas hemorragias retinianas no producen consecuencias serias.

El tumor es calentado por el láser hasta temperaturas de 42 a 46° C, esto inhibe los mecanismos de reparación del ADN y produce isquemia que condensa el calor en el tumor. Se ha visto que aumenta la absorción de análogos de platino 6 horas antes o después de su aplicación. Hay tres tipos de diodos utilizados en el láser indirecto: Verde (532 nm) Rojo (810 nm) y YAG (1064 nm). En ocasiones el láser puede ser utilizado como monoterapia. En caso de utilizarse en forma combinada con quimioterapia, se recomienda que el láser inicie al tercer ciclo (después de dos ciclos de quimiorreducción).

Un tumor apropiadamente elegido para láser tendrá un control en 70% de los casos y un rango de recurrencia de 30% (21).

QUIMIOTERAPIA

La primera quimioterapia intentada fue en el año 1959, en que se utilizó mostaza nitrogenada (Kupfer Am J Opht 1953, 53: 505) y si bien la respuesta inicial era impresionante, el tumor recaía, por lo que se abandonó este tratamiento. Sin embargo, debido a que con la utilización de métodos locales incluyendo el uso de radioterapia, ocurrían múltiples complicaciones a largo plazo, resurgió la propuesta de la quimioterapia como opción de tratamiento, utilizándose el término de "quimiorreducción" para disminuir el tamaño tumoral y alcanzar ablación por otras modalidades como crioterapia o fotocoagulación. Entonces surgen controversias relacionadas con el tipo de quimioterapia utilizar, el número de ciclos y los riesgos a largo plazo (4)

Durante la década de los 90's se publicaron los reportes de Shields, Abramson y varios grupos acerca de la respuesta a la quimioterapia en RB tanto con involucro orbitario –etapa III de Howarth y Pratt (22) hasta en etapas menos avanzadas, combinada con tratamientos locales (23). Schouten van Meeteren encontró una relación in vitro entre hallazgos histopatológicos y respuesta a tratamiento (24). Los tumores indiferenciados son más sensibles a carboplatino, tiotepa, doxorubicina e ifosfamida, mientras que tumores calcificados son más resistentes a actinomicina D e ifosfamida y más sensibles a vincristina. Los tumores apoptóticos son más resistentes a vincristina y sensibles a ifosfamida, mientras que los tumores necróticos son más sensibles a actinomicina D. Aquellos tumores con actividad mitótica son más sensibles a idarrubicina. Llama la atención que cerca de 90% de los tumores en mitosis son resistentes a citarabina.

Las indicaciones para quimioterapia pueden resumirse en las siguientes: tumores grandes que no puedan ser tratados con terapia local, tumores que tengan riesgo de enfermedad metastásica (como invasión al nervio óptico más allá de la lámina cribosa), positividad a LCR, biopsia de médula ósea o evidencia de enfermedad metastásica.

Algunos autores recomiendan quimioterapia para todos los pacientes que no hayan sido enucleados y se hayan tratado con métodos conservadores. Shields y el equipo de oncólogos, usan quimioterapia en circunstancias como son enfermedad metastásica conocida, evidencia de involucro orbitario, recurrencia del tumor en orbita enucleada, RB bilaterales (sobretudo cuando están bajo tratamiento de preservación de ojo).

Cabe apuntar que la quimioterapia no es tan útil en pacientes con tumores grupo V o con siembras vítreas (21) reportándose recurrencia en estos casos hasta de 30%, con muchas probabilidades de extensión tumoral y de poner en peligro la vida, por lo que quizá asociar la QT con radioterapia permita evitar la enucleación, pero al momento no hay un estudio que compare radioterapia contra quimioterapia.

La quimioterapia varía de centro a centro. Shields en 1992 daba Ciclofosfamida y Vincristina, cada 3 semanas por 12 a 15 meses. En pacientes con metástasis a SNC se añadía adriamicina y a consideración Metotrexate. Rodriguez Galindo (St Jude) (25) utiliza vincristina y carboplatino para RB intraocular. Hay algunos estudios que investigan el papel de la vitamina D como agente antineoplásico en el RB. Los agentes primarios mas comúnmente utilizados son Carboplatino, Etopósido y Vincristina. Estos tres agentes se propusieron bajo la observación del comportamiento biológico similar del Neuroblastoma con el RB. La mayoría de los centros dan 6 ciclos de tratamiento, de los cuales los dos primeros no tienen terapia agregada (ya que cerca del 80% de los tumores presentaran quimiorreducción (26), con disminución del tamaño en la base del 35% promedio y del grosor hasta 50% (40)

Las complicaciones del tratamiento son aquellas relacionadas con los medicamentos; las más importantes son: Ciclofosfamida: Nausea, vómito, alopecia, mucositis y úlceras orales, fibrosis pulmonar, nefrotoxicidad, cistitis hemorrágica, hepatotoxicidad, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, encefalopatía. Carboplatino: Nausea, vómito tardío, mielosupresión, Etopósido: Nausea, vómito, mielosupresión, alopecia, mucositis, segundas neoplasias (principalmente leucemias mieloides)

A parte de las complicaciones propias de la quimioterapia, debe tomarse en cuenta que los niños que sufrieron enucleación, frecuentemente desarrollarán infecciones bacterianas en el hueso orbitario. Así mismo no se conocen a ciencia cierta las complicaciones a largo plazo, como segundas neoplasias asociadas a tratamiento, aunque al momento parecen ser menores.

Si el tumor es grande y es necesaria la enucleación, puede requerirse quimioterapia si los hallazgos histopatológicos muestran invasión a coroides o nervio óptico. Si hay invasión al nervio óptico más allá del corte, está indicado el uso de radiación a la órbita anoftálmica.

ENUCLEACION, EVISCERACION, EXENTERACION

La enucleación está indicada en todo tumor unilateral que llene el globo y cuando exista poca probabilidad de la retina viable para visión, si la mitad de la retina está libre, deben evaluarse otros métodos de tratamiento. En los casos bilaterales, el ojo más avanzado es tradicionalmente enucleado, y el menos involucrado se maneja con otros métodos. Un intento para salvar ambos ojos es ahora mandatorio. Si ambos ojos tienen tumores avanzados y no hay esperanza de visión, la enucleación bilateral puede ser necesaria. Un intento de radioterapia puede determinarse si los pacientes rechazan la enucleación. Harbour recomienda enuclear tumores que ocupen mas del 50% del volumen intraocular, extensión del tumor al segmento anterior, glaucoma neovascular, falla en las terapias conservadoras, siembras vítreas o extensión difusa.

La técnica de enucleación es ligeramente diferente a la enucleación estándar, ya que el retinoblastoma es una condición maligna, deben tomarse precauciones durante el procedimiento quirúrgico, debe intentarse obtener tanto como sea posible del nervio óptico, aconsejándose remover un segmento de al menos 10 mm, ya que después de este punto es muy probable que la invasión haya alcanzado también el espacio subaracnoideo. Si se obtiene un muñón pequeño, esta indicado utilizar retractores tipo Soule para cortar un segmento adicional.

La tracción para obtener la máxima longitud del nervio se logra al cortar los músculos orbitarios, aplicando después hemostasia en el muñón del músculo recto medial cortado a 3 ó 4 cm, para tracción. No se recomienda traccionar a través de la esclera, pues esto puede condicionar penetración ocular y por tanto extensión extraocular del tumor.

Tijeras de enucleación largas pero de tamaño pediátrico con una curva gentil son las mejores (tijeras tipo Stevens). No se recomienda usar clamps en el nervio óptico ya que induce trauma que puede ser artefacto y problemático en el análisis histopatológico. Shields utiliza implantes de hidroxiapatita para tener mejor motilidad ocular del paciente, al implante se fijan los cuatro músculos rectos seccionados.

Los estudios del tumor requieren tejido fresco, por lo que es importante comunicación y cooperación con investigadores y patólogos. Inmediatamente después de la enucleación, una pieza del nervio óptico es cortada y la porción proximal al SNC marcada con tinta indeleble, para ser colocada en formalina al 10%. Es importante realizar esto antes de manipular el ojo.

El área del tumor es marcada en la esclera. Posteriormente, a 90 grados del tumor se abre una ventana de 8 cms aproximadamente, la cual es suficiente para mantener el diámetro esférico sin causar colapso. La ventana también se fija en formalina.

En un estudio realizado en el servicio de oncología del Hospital de Ojos, Wills encontró que de 1974 a 1988 la enucleación tendía a disminuir: 96% de los casos de 1974 a 1978, entre 1979 y 1983 86% y de 1984 a 1988 75%.

La excenteración se subdivide en dos tipos: total que es la remoción del contenido orbitario, y subtotal, que preserva un cuadrante de la orbita (28). Está indicada cuando hay neoplasia en párpado, glóbulo ocular, tejidos anexos, o huesos orbitarios, sin embargo se ha demostrado que la excenteración no es efectiva ni necesaria para el tratamiento del RB orbitario, ya que no mejora la supervivencia en los pacientes excenterados.

RADIOTERAPIA EXTERNA

El RB es un tumor muy radiosensible y este puede ser un método efectivo de tratamiento. El efecto tumoricida de la radiación es debido a la destrucción de la capacidad reproductiva de la neoplasia, que la mayoría de las veces ocurre a través de la activación de la vía p53.

La radiación con haz externo, es más utilizada para tratamiento del RB bilateral, del ojo no enucleado, preferentemente si es mayor de 15 mm de diámetro o se trata de un tumor adyacente a la fovea, tumores múltiples, o con siembras vítreas. La radioterapia a la cavidad, posterior a la enucleación está indicada si había infiltración al margen quirúrgico del nervio óptico o recurrencia local.

La irradiación está contraindicada en tumores que producen glaucoma, en menores de 1 año, en tumores que ocupen más de 50% del volumen intraocular. Anteriormente se utilizaban hasta 8,000 cGy, actualmente se cree que 3.5 a 4 Gy en 4 a 5 semanas es el tratamiento de elección. En Estados Unidos, diversos centros utilizan la ventana lateral, con un ángulo de 5 grados para evitar la cornea contralateral. Se utiliza un acelerador lineal 4 MeV, enviando fracciones diarias de 200 cGy, hasta tener 45 Gy, reportándose control en cerca del 84% de los pacientes (estadio I a III). Algunos autores saben de antemano que 25% de los casos requerirán tratamiento adicional por falta de regresión o por aparición de nuevos tumores (29)

Los tumores menores de 15 mm pueden ser manejados con placa episcleral sin someter el ojo entero a radioterapia. En algunos países la irradiación a todo el ojo con bomba de cobalto a través de la cámara anterior, aunque aumenta el riesgo de catarata, proporciona mayor radioterapia efectiva sobre la retina.

Dunphy describió tres patrones de regresión posteriores a la radiación, a la cual se agregaron otros dos patrones el 0 y 4, por Ellsworth.

Tipo 0.- Completa desaparición del tumor, sin cicatriz residual

Tipo 1.- Masas blancas calcificadas que recuerdan queso cottage

Tipo 2.- Masa rosa traslúcida sin calcio, que recuerda pescado fresco, este patrón es difícil de diferenciar de tumor residual viable, salvo por una reducción de 25 a 50% del tamaño del tumor previo al tratamiento.

Tipo 3.- combinación de los tipo 1 y 2

Tipo 4.- cicatriz plana coriortetiniana (mayormente vista tras fotocoagulación o crioterapia)

Se ha descrito la relación entre el tamaño del tumor (definido como pequeño <6 mm, mediano 6-12 mm y grande >12 mm) el patrón de regresión (0 a 4) y el patrón de recurrencia, encontrándose que 7% de los tumores recurrirían y que en el análisis univariado, el encontrar regresión tipo 1 era el factor predictivo más importante (29).

Las separaciones retinianas exudativas usualmente desaparecen en los primeros 6 meses, si persisten debe evaluarse falla al tratamiento o rompimiento retiniano. Normalmente el tumor que recurre lo hará a los 6 meses postratamiento, y raramente después de un año de vigilancia. La reactivación del tumor se detecta por aumento de volumen o de la extensión.

Las complicaciones de la radiación incluyen catarata, retinopatía por radioterapia (teleangiectasia, edema retiniano, exudación, oclusión de los pequeños vasos retinianos, que pueden llevar a neovascularización prerretiniana y hemorragia vítrea), neuropatía óptica (parece un disco óptico hiperémico inflamado que posteriormente se observa pálido), ojo seco, órbita hundida con atrofia muscular y de tejidos subcutáneos, glaucoma, daño a glándulas lagrimales y ojo seco con subsecuente deterioro de la visión. Los tumores bilaterales alcanzan una visión de 20/200 en 50% y 20/40 en 40%.

Las complicaciones más importantes a largo plazo son el desarrollo de tumores inducidos por radiación, principalmente sarcomas, usualmente en el campo de radiación, aunque se han descrito tumores distantes al sitio de radiación, y deformidades de los huesos orbitarios. En pacientes con mutaciones en la línea germinal, tuvieron un 35% de segundas neoplasias mientras que

quienes no la recibieron sólo el 6% desarrollo segunda neoplasia (Eng, J Natl Can Inst 1993, 85 1121). El riesgo de estas complicaciones quizá disminuya con los equipos modernos de megavoltaje y el empleo de esquemas con menos dosis y limitación de la fracción diaria.

Uno de los estudios con mayor impacto es el realizado por Wong (30), que reporta el seguimiento de mas de 1600 pacientes tratados con RT, encontrando que en aquellos pacientes con RB hereditario tienen una incidencia acumulada de segundas neoplasias a 50 años de 51 vs 5% de los no hereditarios.

Las nuevas modalidades terapéuticas como la radioterapia de intensidad modulada han permitido disminuir hasta 60% la radiación a huesos orbitarios a dosis de 20 Gy o hasta 48% a dosis de 24 Gy (31).

RADIOTERAPIA EPISCLERAL CON PLACA (BRAQUITERAPIA)

La utilización de radioterapia con placas fue introducida por Stallard en los años 1950, reportándose desde entonces numerosos cambios en las dosis y forma de radiar.

La forma utilizada es la aplicación de una placa radioactiva (isótopos de cobalto 60, iridium 192, yoduro 125, rutenio 106). Se utiliza principalmente en tumores menores de 15 mm, localizados al menos a 2 mm del disco óptico, de 3 a 10 mm de grosor. Puede ser utilizada en uno o ambos ojos y en tumores recurrentes que han fallado a otros métodos (fotocoagulación, crioterapia, quimioterapia, incluida radiación externa). Los tumores más delgados pueden ser tratados con métodos localmente destructivos, mientras que tumores mayores requieren mayor dosificación de radioterapia que aumenta la probabilidad de vasculopatía y daño a estructuras orbitarias.

La placa debe tener al menos un margen de radiación de 1 mm del tumor. Se realiza una peritomía, para marcarse los márgenes del tumor en la esclera mientras se realiza oftalmoscopia indirecta, y se calcula el tamaño de la placa con una placa modelo para disminuir la exposición del personal a la radiación, Una vez

medido y marcada, se obtiene la placa y se fija a la esclera. Se envía una dosis de 40 Gy en 3 o 4 días. La placa es removida en un segundo tiempo quirúrgico.

Cuando los casos fueron seleccionados apropiadamente, los reportes son de éxito de tratamiento en un 90% independientemente de si se utilizó cobalto o yodino.

Contraindicaciones relativas para esta técnica son tumores mayores de 15 mm, tumores que involucren la fovea o que tengan siembras vítreas. Para RB, cerca de 3,500 a 4,000 cGy son enviados al ápex del tumor, que la mayor parte de las veces muestra una impresionante respuesta dentro de las primeras tres semanas de tratamiento. Esta mayor concentración de radiación hacia el ápex, provoca mayor probabilidad de retinopatía y papilopatía, pero menor daño a la cavidad orbitaria que la radiación externa.

Las posibles combinaciones son las mismas que con la radiación externa.

CRIOTERAPIA

La crioterapia tiene la ventaja de preservar la membrana de Bruch, así como la membrana limitante interna de la retina, que son barreras naturales a la diseminación del tumor hacia coroides y vítreo respectivamente.

La crioterapia está indicada en pequeños tumores periféricos, menores a 3.5 mm diámetro y menores de 2 mm de grosor, localizados cerca de la ora serrata; también está indicada en tumores recurrentes en el fondo periférico después de una erradicación incompleta asociado a radiación externa. Shields postula que la crioterapia no debe usarse en tumores con siembras vítreas.

Utilizando un depresor de la esclera, el tumor es elevado aplicándose congelamiento hasta que la retina que lo rodea se vuelva blanca y aparezcan cristales de hielo, entre 5 a 15 segundos, permitiendo entonces que se deshiele, para repetir inmediatamente la secuencia por tres veces. Ocasionalmente, a las tres semanas puede ser necesario repetir el tratamiento, si hay evidencia oftalmoscópica de tumor o si el tumor fue grande.

La crioterapia puede complicarse con hemorragia vítrea local o deterioro retiniano localizado (ablatio fugax), pero ambos resuelven en pocos días. La migración pigmentaria y proliferación secundaria a crioterapia usualmente no dan problemas clínicos. En algunos casos, se puede inducir tracción vítreo-retiniana, hipotensión ocular, cierre del cuerpo ciliar y muy rara vez ptosis bulbi.

DECISION TERAPEUTICA:

Esto es quizá el punto más difícil en el tratamiento. Una vez conocidas las diferentes modalidades terapéuticas, sus técnicas, ventajas, desventajas y secuelas invitamos al lector a repasar las diferentes decisiones terapéuticas (1, 5, 6, 26, 32, 33) limitándonos a dar los lineamientos terapéuticos utilizados en el HIMFG.

N.- PRONOSTICO

La supervivencia global actual es de 90% y algunos centros alcanzan tasas del 95%. El grado de afección del tumor es importante, ya que se ha visto que si el tumor alcanza el inicio del nervio óptico, la mortalidad aumenta a 10%, si alcanza la lámina cribosa 29%, si rebasa la lámina cribosa 42% y si sobrepasa la línea quirúrgica 78% (reporte de Bedford 1971). La sobrevida global varía de centro a centro y de país a país, alcanzando en Singapur por ejemplo 83% global (34) y en Nigeria solo 52%.

En relación a los factores pronósticos estudiados en el RB, Singh realizó una revisión clínica y patológica empleando en análisis univariados de los factores que influyeron en la sobrevida del paciente (35), encontrando que el retraso en el diagnóstico a partir de inicio de síntomas había diferencia en <6 meses sintomático 82% de sobrevida, mientras que >6 meses de sintomatología sólo 44% de sobrevida. Si bien la presencia de la forma hereditaria no afecta

directamente la sobrevida, es bien conocido que la mayoría de los niños con RB mueren más ahora por segundas neoplasias que por el tumor primario.

Si bien los pacientes con forma hereditaria radiados, tendrán mayor incidencia de sarcomas óseos y de tejidos blandos, la principal causa de mortalidad (hasta 50%) de estos pacientes en la primera década de la vida es por RB "trilateral" y tumores de sistema nervioso. Llama la atención que en 160 niños ninguno de los que recibieron quimiorreducción y no necesitaron radioterapia murió por RB trilateral o tumor de SNC. Aunque se han reportado ya casos de niños con segundas neoplasias asociadas a quimioterapia (36)

El RB se considera curado cuando hay ausencia de nuevos tumores durante un año y/o inactividad de todos los tumores durante un año.

O.- CONSEJO GENETICO

Cerca del 40% de los pacientes tienen la forma hereditaria de la enfermedad. Debido a que la forma hereditaria es transmitida en forma dominante, con alta, pero incompleta penetrancia, hay una probabilidad de 45% de la descendencia de tener el tumor. Además, debido a la alta penetrancia del fenotipo del RB existe la probabilidad de que un descendiente desarrolle RB a pesar de que los padres, con mosaicismo, no hayan desarrollado la enfermedad. El cuadro 5 especifica el riesgo y características de los retinoblastomas en descendientes de padres sobrevivientes de retinoblastoma.

Todos los niños con historia familiar de RB deben ser monitorizados desde el nacimiento por un oftalmólogo calificado para permitir la detección temprana de la enfermedad y aumentar la probabilidad de salvar el globo ocular, e incluso la visión.

El incremento de este riesgo apoya la necesidad de consejo genético. Para proporcionar un buen consejo a los familiares debe determinarse la causa de la enfermedad. En los pacientes con enfermedad bilateral, se asume que la mutación es germinal. En pacientes con enfermedad unilateral puede que sea germinal. Si se detecta aun mutación en el gen RB1 en las células tumorales, deberían

tomarse células somáticas, lo que apoyaría la teoría de mutación germinal. Así pues se aconseja que los pacientes con ambas características así como sus hijos y descendencia sean monitorizados también genéticamente.

Las recomendaciones actuales sugieren que la monitorización clínica debe realizarse cada 4 meses hasta los 4 años de edad para los niños con enfermedad unilateral, pruebas genéticas de mutación en RB pueden ser realizadas a los familiares en el momento de la enucleación. La prueba requiere una muestra de tumor y de sangre periférica del paciente. En caso de enfermedad bilateral, se puede analizar directamente la sangre.

Ha habido reportes de sobrevivientes de osteosarcoma en edades tempranas que desarrollan RB, por lo que pudiese aconsejarse que todo paciente con osteosarcoma menor de 10 años debe ser evaluado por un oftalmólogo al menos una vez al año hasta los 10 años.

P.- SEGUIMIENTO DEL SOBREVIVIENTE

En general en los pacientes que tuvieron RB unilateral esporádico, que fue tratado sólo con enucleación:

1.- Examen bajo anestesia cada 4 meses por 2 años. Luego cada 6 meses por 3 años mas.

Esto es con la finalidad de detectar recaídas tempranas, ya que se ha reportado que el pico de recaída es a los 5 meses, y que si bien la probabilidad de recurrencia es mayor en las formas hereditarias o que se presentaron en edades más tempranas (<1 año), cerca del 9% de los que tuvieron tratamiento con quimiorreducción - tratamiento local y preservación de ojo recaerán también en este tiempo (45).

Los pacientes con RB bilateral o con salvamento de ojo, tienen una vida casi normal, pudiendo ir a la escuela, realizar juegos, y muchas actividades. Sin embargo hay que mantener la vigilancia, ya que los pacientes con RB bilateral y el 15% de los pacientes con RB unilateral con forma familiar tienen mayor riesgo de

segundas neoplasias. De hecho, después de los 5 años la mayoría de los pacientes mueren como consecuencia de segundas neoplasias más que de la primera.

SEGUNDAS NEOPLASIAS

El tumor más común es el sarcoma osteogénico, así como el melanoma cutáneo y aunque la incidencia de estos tumores varía en los reportes, hay una media como del 1% anual. Se han reportado más de 35 tipos de tumores asociados a sobrevivientes de RB, siendo los mas comunes osteosarcoma (37%), sarcomas de tejidos blandos (7%) melanoma (7%). En osteosarcoma hay 400 veces más probabilidades y en otros sarcomas 100 veces más probabilidades que en la población abierta (35).

El cuadro 6 detalla el riesgo de desarrollar segundas neoplasias (el riesgo siempre prevalece, se especifican las edades de mucho mayor riesgo) asociadas a radioterapia en pacientes sobrevivientes de retinoblastoma.

CUADRO 1: CLASIFICACIÓN DE HOWARTH Y PARTT (St Jude) Cancer 1980, 45: 851-858

Estadio I Intraocular (retina, lamina cribosa, úvea) uni o multifocal confinado a la retina que ocupe:	Estadio II Orbitaria regional (orbita, nervio óptico) uni o multifocal confinado al globo ocular	Estadio III Extensión extraocular regional	Estadio IV Metástasis Distantes (medula ósea, lesiones óseas focales, otros órganos)
a) un cuadrante o menos b) dos cuadrantes o menos c) más del 50% de la superficie retiniana	a) con siembras en el humor vítreo b) extensión a la cabeza del nervio óptico c) extensión a coroides d) extensión a la cabeza del nervio óptico y coroides e) extensión a los vasos emisarios	a) extensión mas alla del corte del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea) b) extensión a través de la esclera al contenido orbitario c) extensión a través de la coroides y más allá del sitio de corte del nervio óptico (incluido extensión subaracnoidea)	a) extensión a través del nervio óptico al cerebro b) Extensión hematogena a hueso, tejidos blandos, pulmón y medula ósea

CUADRO 2: CLASIFICACIÓN Reese - Ellsworth para el tratamiento conservador (posibilidad de salvamento)

Grupo I Muy Favorable	<p>a.- tumor sólido < 4 diámetros disk en tamaño detrás del ecuador</p> <p>b.- múltiples tumores todos <4 diámetros y todos detrás del ecuador</p>
Grupo II Favorable	<p>a.- tumor solitario 4 a 10 disk diámetros de tamaño detrás del ecuador</p> <p>b.- múltiples tumores de 4 a 10 disk diámetros detrás del ecuador</p>
Grupo III Dudoso	<p>a.- cualquier lesión anterior al ecuador</p> <p>b.- tumor sólido de mas de 10 disk diámetros detrás del ecuador</p>
Grupo IV desfavorable	<p>a.- múltiples tumores algunos de mas de 10 diámetros</p> <p>b.- cualquier lesión anterior a la ora serrata</p>
Grupo V muy desfavorable	<p>a. tumores que involucren mas de la mitad de la retina</p> <p>b siembras vítreas</p>

CUADRO 3: CLASIFICACIÓN ABC: Dr Murphree

	CLASIFICACIÓN ABC	TMN	R-E
A	Tumor menor de 2 DD en la base y menos de 1 DD altura Que el tumor no esté más cerca de 1 DD de la fovea o nevio óptico No siembras vítreas, no desprendimiento de retina	T1a	I a-b, III a
B	Tumor único o múltiple no mayor de 6 DD a una distancia de 3 DD del disco o fovea No siembras vítreas, ni desprendimiento de retina	T1b	IIa
C	Tumor único o múltiples en cualquier localización retiniana, en cualquier ojo con potencial visual, que el tumor sea menor a la mitad del ojo pero: Sin siembras vítreas ni subretinianas, no desprendimientos mayores a 3 DD. Se incluyen tumores grupo A que estén a 1 DD de la fovea o nervio óptico o del grupo B que estén a menos de 3 DD del disco o fovea.	T1c	Ia-b II a-b III a-b IV a-b
D	Ojo que tiene potencial visual, tumor que ocupa 2/3ras partes de la retina y/o que quizá contenga desprendimiento retiniano de 3 DD a partir de la base del tumor	T2	
	D1 si hay siembras vítreas que sean finas o difusas NO como bola de nieve ni agrupados y que tampoco se relacione esto con el desprendimiento de retina Se permite que haya depósitos de calcio por debajo del desprendimiento de retina	T2a	
	D2 Tumor en bola de nieve vítreo o grupos avasculares de masas de tumor en el espacio vítreo o subretiniano	T2b	
E	Cualquier ojo que llene más de 2/3ras partes del ojo, o que no tenga potencial visual o presencia de cualquiera de lo siguientes: 1.- tumor en el segmento anterior 2.- Tumor en o sobre el cuerpo ciliar 3.- Glaucoma neovascular o de ángulo asociado al tumor 4.- Hemorragia vítreo o hipema 5.- ojo pre ptísico 6.- Manchado hemático de la cornea 7.- Apariencia semejante a celulitis orbitaria 8.- sospecha de involucro del nervio óptico	T2c	

CUADRO 4: CLASIFICACION DE ESSEN para tratamiento conservador con salvamento de visión:

Grupo I: muy favorable	Tumores de 4 diámetros pupilares y 4 diámetros de elevación, excepto aquellos cerca de la mácula o adyacentes al disco
Grupo II: Favorable	Tumores de moderado tamaño, 8 a 10 discos de diámetro, que no sea III o IV. Cualquier tumor cerca de la macula, aunque sea pequeño
Grupo III: Dudoso	Tumores adyacentes al disco óptico, aunque sea pequeño, tumores con desprendimiento de retina, tumores con siembras moderadas sobre la superficie, tumores pequeños pero elevados no separables de la ora serrata
Grupo IV: Desfavorable	Crecimiento tumoral extendido con o sin siembras o desprendimientos, tumores grandes adyacentes o sobre el disco, tumores grandes no separables de la ora serrata por oftalmoscopia
Grupo V: Muy desfavorable	Crecimiento tumoral masivo, superior a la mitad de la retina, con o sin siembras vítreas difusas, desprendimiento total de retina.

CUADRO 5: CARACTERISTICAS DE LOS RETINOBLASTOMAS HEREDITARIOS

Tipo de retinoblastoma en el padre y porcentaje de riesgo	Lateralidad	Focalidad	Probabilidad de que el siguiente hermano tenga RB
Bilateral 45%	85% bilateral	100% multifocal	45%
	15% unilateral	90% multifocal	45%
		10% unifocal	45%

Bilateral No afectado 55%	0%	0%	45%
Unilateral 7.15%	85% bilateral	100% multifocal	45%
	15% unilateral	96% multifocal	45%
		4% unifocal	45%
Unilateral No afectado	0%	0%	7.15%
No tuvo RB <1% afectado	33%	100% multifocal	5%
	67%	15% multifocal	<1%
		85% multifocal	<1%
No tuvo RB > 99% no estará afectado			>1%

CUADRO 6: SEGUNDAS NEOPLASIAS POR RADIACION EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA

TIPO DE CANCER	SIN RADIACION	RADIACION > 1 año	RADIACION <1 año
Tumores de cabeza y cuello	A los 28-32 años	De los 28 años en adelante	Entre 10 y 25 años, y a partir de los 35 años en adelante
Tumores en cráneo	Antes de los 10 años	Después de los 20 años	Entre 12 y 20 años, y a partir de los 20 años
Tumores de piel	A partir de los 25 años	A partir de los 25 años	A partir de los 25 años
Tumores en extremidades	Entre 12 y 17 años,	Entre 12 y 17 años	Entre 12 y 17 años
Tumores de SNC (menos comunes)		Menores de 15 años y mayores de 40 años	Todas las edades

ANTECEDENTES

El tratamiento del RB bilateral ha evolucionado en los últimos años de cirugía radical más radioterapia a preservación de ojo mediante crioterapia y/o fotocoagulación más quimioterapia. Esta evolución se ve justificada para disminuir las secuelas a largo plazo de la radioterapia, sin embargo no se ha evaluado si la sobrevida ha mejorado, y si las secuelas de la quimioterapia son menores a las de la radioterapia.

El Hospital infantil de México Federico Gómez, es un Instituto Nacional de Salud de tercer nivel, que tiene como fines la atención médica asistencial, la formación de recursos humanos especialistas en pediatría y sus subespecialidades, y la investigación clínica. No es de extrañar que los métodos diagnósticos y terapéuticos estén a la vanguardia mundial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El RB es la quinta causa de atención oncológica en el paciente pediátrico. Cerca del 20 a 30% de los pacientes tienen retinoblastoma bilateral. Ya que la visión es un sentido muy importante en el desarrollo e integración psicosocial, incluido el aspecto laboral, lograr la curación del paciente no es suficiente, y el tratamiento debe estar encaminado también a preservar la visión con menos secuelas a largo plazo, incluyendo la disminución del riesgo de segundas neoplasias asociadas a tratamiento.

Esto ha llevado a varias instituciones que manejan este tipo de pacientes a desarrollar protocolos de tratamiento orientados a cumplir los objetivos anteriores. Nuestra institución ha evolucionado en el tratamiento y de ser casi exclusivamente quirúrgico y consolidado con radioterapia hace algunas décadas, actualmente está enfocado al uso de terapias locales y sistémicas con intento de preservar el órgano y la función, no sólo de uno, sino de ambos ojos siempre que sea posible.

Sin embargo no tenemos información en nuestro medio de los resultados de la evolución de las modalidades terapéuticas, que justifique que el tratamiento dirigido a la preservación de órgano sea efectivo y sin aumentar la mortalidad relacionado a la neoplasia.

JUSTIFICACION

El conocer los resultados en términos de supervivencia y secuelas de cada tratamiento de los pacientes con RB dentro de nuestra institución, constituye el punto de partida para el desarrollo de protocolos de tratamiento basados en características propias de nuestra población y orientados al salvamento ocular, a reducir costos y a limitar las secuelas, llevando a una mejor integración del paciente productiva y psicosocial.

OBJETIVOS

A.- OBJETIVO GENERAL

Conocer la experiencia en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma bilateral en 15 años de experiencia

B.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Conocer las tasas de preservación ocular en RB bilateral
- 2.- Conocer la tasa de abandono y los factores predisponentes de los pacientes.
- 3.- Describir los resultados de las diferentes modalidades terapéuticas
- 4.- Conocer la supervivencia libre de evento y global en RB bilateral
- 5.- Comparar las características de nuestros pacientes con lo referido en la literatura.

METODOLOGIA

DISEÑO

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo de serie de casos.

DEFINICIÓN DE UNIVERSO

Pacientes con diagnóstico de RB bilateral tratados en el Hospital Infantil de México de enero de 1989 a diciembre del 2003

UNIDAD DE INVESTIGACION

Retinoblastoma bilateral.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Diagnóstico de retinoblastoma bilateral
Edad menores de 18 años
Cualquier género
Pacientes sin tratamiento médico previo
Diagnostico realizado entre 1989 a 2003

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Abandono antes de iniciar tratamiento
Expediente incompleto

ANALISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva, empleando frecuencias, porcentajes, medias, rangos de las variables analizadas. Se realizara análisis de supervivencia de acuerdo al método de Kaplan Meier, todo mediante el programa SPSS para Windows, versión 10.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

VARIABLE INDEPENDIENTE

Retinoblastoma bilateral

VARIABLES DEPENDIENTES

Edad: Variable cuantitativa continua

Género: Variable cualitativa nominal dicotómica (masculino o femenino)

Localización: Situación anatómica del tumor, distinguiendo dos categorías (unilateral o bilateral).

Tratamiento: Radioterapia (RT) Quimioterapia (QT) Fotocoagulación láser (FL) Crioterapia (CT) Cirugía (QX)

Respuesta a tratamiento: Se utilizarán los criterios internacionales de respuesta a cáncer:

1.- Respuesta completa: (RC) es la desaparición de todas las lesiones tumorales previamente existentes, que incluye la no aparición de lesiones nuevas durante tratamiento

2.- Respuesta parcial: (RP) es la disminución de las lesiones tumorales previamente existentes.

3.- Progresión: Es el aumento de las lesiones tumorales existentes durante tratamiento o la aparición de nuevas lesiones durante tratamiento

4.- Enfermedad estática: Es la ausencia de cambios aparentes en el tamaño de las lesiones.

- 5.- Respuesta completa: Es la desaparición completa de las manifestaciones clínicas medibles de la enfermedad ante el tratamiento establecido
- 6.- Respuesta parcial: Es la desaparición incompleta de las manifestaciones clínica medibles de la enfermedad ante el tratamiento establecido
- 7.- Recaída: Es la reaparición de las manifestaciones clinicas de la enfermedad después de haberse logrado respuesta completa
- 8.- Progresión:: Es la reaparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad después de haberse logrado una respuesta parcial,
- 9.- Enfermedad refractaria: Es la falta de respuesta de las manifestaciones clínicas de la enfermedad al tratamiento establecido.
- 10.- Supervivencia libre de evento: Es el tiempo de vida desde el diagnóstico hasta que ocurra recaída de la enfermedad, muerte o abandono.
- 11.- Sobrevida global: Es el tiempo de vida desde el diagnóstico hasta la muerte.

LIMITES DEL ESTUDIO

Como todo estudio retrospectivo, este trabajo esta limitado a la disposición de expedientes y a los datos consignados en los expedientes clínico.

ORGANIZACIÓN.

PROGRAMA DE TRABAJO

Se realizará revisión bibliográfica y resumen del trabajo durante los meses de abril a agosto de 2004. Se presentará trabajo para análisis el 24 de agosto y en posterior a las correcciones se presentará por escrito ante el comité de investigación en la última semana de agosto

Se realizaran en agosto y septiembre revisión de base de datos sobre retinoblastoma en bioestadística, patología, oncología y oftalmología. De los

expedientes obtenidos se realizará revisión de cada expediente de acuerdo a las variables a estudiar.

Se realizará análisis estadístico y presentación de tesis para aprobación en septiembre de 2004

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Durante la elaboración de la tesis los médicos investigadores realizaron una revisión de expedientes obtenidos de una serie de listas (registro del Departamento de Bioestadística y Archivo, registro del Departamento de Oftalmología y Registro del Departamento de Patología con diagnósticos de Patología)

CONSIDERACIONES ETICAS

Dado que se trata de un estudio retrospectivo que no implica investigación con sujetos humanos, este trabajo no tiene implicaciones éticas.

RESULTADOS

En el periodo de 15 años analizado encontramos un total de 151 pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma, de ellos 46 (30%) fueron bilaterales. Para el análisis excluimos 6 pacientes que fueron referidos de otros hospitales, ya tratados o para estudios, y un paciente con expediente incompleto, quedando 40 pacientes con RB bilateral. Dentro de este último grupo, 16 (40%) pacientes fueron del género masculino y 24 (60%) del género femenino (relación M:F = 0.6: 1), con rango de edad al momento de la primera consulta de 1 a 40 meses (promedio o mediana de 19 meses). La tabla 2 muestra las características generales de estos 40 pacientes.

Los pacientes por distribución geográfica fueron 13 residentes del Estado de México, 5 del DF, de Veracruz 5, de los estados de Guanajuato, Oaxaca y Chiapas 3 pacientes cada estado. Michoacán 1 paciente.

El motivo de consulta de estos pacientes fue leucocoria en 28 (70%), ojo rojo en 5 (12%) estrabismo en 3 (7.5%), proptosis 3 (7.5%), Ver tabla 1. En 21 pacientes (52.5%) presentaron un segundo síntoma : Leucocoria 5 (12%) estrabismo 4 (10%) y ojo rojo 4 (10%). En 3 (7.5%) de los casos se identificó antecedente de familiar en primera línea con diagnóstico de RB en los tres el sobreviviente de retinoblastoma fue la madre (y uno tanto la madre como una hermana). No se encontraron malformaciones asociadas en los pacientes. En 28 pacientes se realizó cariotipo, ninguno con alteraciones.

El procedimiento quirúrgico inicial fue: Enucleación del ojo más afectado en 31(77%), excenteración 5 (12%) evisceración 2 (5%); hay 2 (5%) pacientes que están en programa de salvamiento de ambos ojos, tratados con quimioterapia y tratamiento local con láser y crioterapia. Se dio quimioterapia preoperatoria en dos casos previo a la cirugía; en ningún paciente se realizó enucleación primaria de ambos ojos, sin embargo por progresión del tumor se enucleó el contralateral

en 5 (12%). El ojo más afectado (inicialmente enucleado) fue el ojo derecho en 15 casos y el ojo izquierdo en 23.

En el estudio histopatológico se encontraron tumores pobremente diferenciados en 15 (37%), bien diferenciados 7 (17.5%) moderada diferenciación 6 (15%) con necrosis extensa o sin histología 8 (20%), tumores que sólo se enviaron laminillas puesto que el tratamiento quirúrgico inicial fue extrahospitalario en 3 (7.5%), se reportó un tumor indiferenciado (2.5%)

La estadificación clínico patológica determinada después de la enucleación del primer ojo, de acuerdo al Sistema de Howarth y Pratt fue: Estadios II-c10 (25%), I-c 6 (15%), III-a 5 (12.5%), II-a 3(7.5%), II-b 2.(5%)

De los 6 pacientes con etapa IV, los sitios de metastasis fueron: Sistema nervioso central 4 y médula ósea 2. Se documentó a 2 niños estadio IV a, estos abandonaron tratamiento. No hubo metástasis a hueso ni a pulmón en pacientes con progresión de la enfermedad.

En todos los casos se intentó salvamento de al menos un ojo. Ningún paciente tuvo enucleación, evisceración o exenteración de ambos ojos como tratamiento inicial.

El esquema de quimioterapia empleado cambió a lo largo del tiempo De 1989 a 1996 se utilizó quimioterapia basada en el esquema del grupo oncológico pediátrico (POG) empleando vincristina (VCN) adriamicina (ADR) y ciclofosfamida (CFM) en forma alterna con cisplatino (CDDP) y etopósido (VP-16) De 1996 a 2001 el tratamiento fue Enucleación del ojo más afectado, y consolidar con quimioterapia con CBP + VP-16 + CFM con tratamiento local a base de Crioterapia en tumores periféricos menores de 5 mm de diametro y 2 mm de espesor, o Láser a tumores posteriores menores de 5 mm de diametro y de 2 mm de espesor. Posteriormente consolidar con 3 ciclos más (6 en total)

Desde el año 2002, se formalizó el protocolo de salvamento ocular bilateral para los casos con tumores limitados a la retina e invasión menor al 50%, sin siembras vítreas. El esquema esta basado en la clasificación ABC: Estadio A: Láser y/o crioterapia sin QT;

Estadio B: Dos a cuatro ciclos de quimioterapia, láser y/o crioterapia;

la Termoquimioterapia iniciará al tercer ciclo en estadio B y C; Estadio D: Visión conservada en ojo único iniciar quimioterapia, si hay respuesta: láser, crio o termoquimioterapia + radioterapia en mayores de 1 año. Si es bilateral y tiene ojo sano o rescatable enuclear el peor ojo, a juicio del Oftalmólogo. Estadio E: Enucleación inmediata ó después del segundo ciclo de quimioterapia y dependiendo del estudio de patología (infiltración coroides) se dará quimioterapia, y si hay afección a Nervio Óptico en límite quirúrgico afectado se dará radioterapia.

La quimioterapia consiste de carboplatino y etopósido para etapas tempranas, agregando ciclofosfamida en etapas avanzadas; se realiza examen de fondo de ojo bajo anestesia después de dos ciclos, con aplicación de láser o crioterapia de acuerdo a las indicaciones ya descritas.

La termoquimioterapia se utiliza en todos los pacientes susceptibles de tratamiento con láser y consiste en la aplicación de quimioterapia dentro de las 6 horas que preceden o siguen al procedimiento.

Las complicaciones relacionadas con el uso de quimioterapia que se presentaron a lo largo del tratamiento fueron al menos un evento de neutropenia y fiebre en los 14 pacientes que recibieron el esquema de CFM-CBP-VP, sin embargo no hubo casos fatales asociados a estas complicaciones.

Los cuatro pacientes que tuvieron progresión o reactivación de la enfermedad y están actualmente en tratamiento tenían esquema con CFM + CBP + VP16; la progresión fue al terminar el tratamiento inicial; de ellos 3 continúan sólo tratamiento local con laser y crioterapia, y en uno se ha decidido realizar enucleación del ojo restante.

De los cinco pacientes que tuvieron progresión o reactivación de enfermedad y están actualmente en vigilancia, en tres el tratamiento local inicial fue crioterapia y sistémica con CB + VP16 y dos recibieron radioterapia (la terapia de rescate fue en dos láser y CFM + CBP + VP, y uno enucleación), dos pacientes recibieron tratamiento sistémico con CFM + CBP + VP16, sin tratamiento local, (en ambos se enucleó el ojo contralateral como terapia de rescate).

Cuatro pacientes tuvieron recaída (aparición de nuevas lesiones); dos tuvieron enucleación y están en vigilancia, ambos fueron radiados; uno recibió radioterapia recientemente y otro está en tratamiento local con láser.

Tres pacientes tuvieron respuesta completa al inicio. A los tres se enucleó en etapas tempranas I c, II a y II b. El ojo contralateral fue por clínica e imagen I a. Dos presentaron involución (retinomas) uno consolidó sólo con CFM y CBP sin tratamiento local, teniendo igualmente retinoma. Los tres pacientes fueron diagnosticados antes de 1996.

La dosis de radioterapia la órbita fue semejante a lo largo del tiempo, dándose 30 Gy antes de 1990 y 45 Gy a partir de 1990. Se empleo radioterapia con intento de preservación en los casos que mostraban siembras vítreas, o en los que no hubo respuesta a quimioterapia. Se aplicó inicialmente a 11 pacientes. La estadificación del ojo radiado fue: Cinco 1b, cuatro 1c, uno II b y uno II a. Tres pacientes abandonaron y cuatro fallecieron. De los cuatro pacientes restantes, tres tuvieron progresión (dos 1c y uno 1b) y uno recaída (1c), siendo necesario enuclear el ojo contralateral. El paciente que logro salvamento del ojo desarrolló segunda neoplasia (tumor Neuroectodermico primitivo de antebrazo derecho). Dos pacientes más recibieron radioterapia posterior al tratamiento inicial, uno progresó y fue necesario enuclear, otro recibió radioterapia y crioterapia concomitante, sin quimioterapia, continúa actualmente con crioterapia.

De los pacientes que se enucleó un ojo, e inicia protocolo de salvamiento del segundo ojo, a cinco se enucleó el segundo ojo como parte del tratamiento de la progresión o recaída. Los cinco están en seguimiento, ningún abandono. Lo que da un porcentaje de salvamento de 33 ojos de 38 posibles (86%). Mientras que los pacientes con salvamento de ambos ojos no se ha enucleado al momento ninguno. (salvamento 100%)

Se registraron 18 abandonos (45%) en todo el grupo de 40 pacientes con RB bilateral. Un caso rehusó cirugía, abandonando tratamiento antes de la enucleación, por lo que no se tomó en cuenta para los análisis de esta tesis; ningún abandono tenía remisión documentada (abandonaron antes de concluir tratamiento. Hubo 3 abandonos posquirúrgico antes del inicio de tratamiento local

o con quimioterapia y durante quimioterapia. Hubo 2 abandonos posteriores a recaída y que habían reiniciado tratamiento. Hubo 13 abandonos durante tratamiento local y/o sistémico.

Dividimos a los pacientes por la cercanía del área geografía al HIMFG: En Distancia corta (menos de 4 horas de camino, DF y Estado de México) mediana (de 4 a 12 horas Hidalgo, Guanajuato, Michoacán, Puebla y Veracruz) y larga (mas de 12 horas de camino, Chiapas, Oaxaca, Zacatecas). De los 18 pacientes con distancia corta abandonaron 4 (22%); de los 15 que vivían en distancia mediana abandonaron 5 (31%): de los 5 pacientes de Veracruz, abandonó 1 (20%); de los 3 pacientes de Guanajuato abandonó 1 (33%); de los 4 pacientes de Hidalgo abandonó 1 (25%), de los 3 de Puebla abandonaron 2 (66%). De los 7 pacientes de Chiapas (3), Zacatecas (1) y Oaxaca (3) abandonaron 7 (100%).

Se registraron cinco defunciones en el grupo de 23 pacientes que no interrumpieron tratamiento; las muertes fueron debidas a progresion de la enfermedad por metástasis a sistema nervioso central. Dos pacientes tenían estadio II-c al diagnóstico, sin embargo tuvieron progresión de la enfermedad hacia sistema nervioso central, el ojo contralateral fue estadificado inicialmente por imagen y exploración como I-b y I-a, sin embargo no fue posible confirmarlo por autopsia; dos pacientes eran inicialmente etapa IV-b. De cuatro pacientes fallecidos, uno recibió CBP + VP16 + RT, dos CFM + CBP + VP16, y uno CDDP + VP/16 / VCR + ADR + CFM. En un paciente fallecido progresó rápidamente el tumor contralateral, siendo necesario enuclear. Se dio tratamiento sistémico con carboplatino y etopósido, presentando recaída a sistema nervioso central un año después.

De 25 pacientes diagnosticados antes de 6 meses de evolución de los síntomas, hubo dos defunciones y 40% de abandono. Del grupo de 6 a 12 meses hubo 33% de abandono y 2 defunciones. Del grupo de más de 12 meses hubo una defunción y 50% de abandono.

La supervivencia media global fue de 142.9 meses (Anexo 1) La supervivencia media libre de evento para todo el grupo fue de 40.2 meses (Anexo 2) La supervivencia media libre de evento para 11 pacientes tratados antes de

1996 fue de 53 meses , mientras que la supervivencia media libre de evento para pacientes tratados despues de 1996 fue de 21.5 meses (Anexo 3), esta diferencia mediante análisis de log rank no es significativa (p 0.38). Ambas épocas de salvamiento tenían como finalidad el salvamiento del ojo menos afectado; en la primera época de tratamiento con el esquema POG se tuvo que enuclear el segundo ojo en 2 de 11 pacientes (18%), en la segunda época con esquema CFM-CBP-VP16 se enuclearon 3 de 29 pacientes (10%).

TABLA 1 CUADRO CLINICO INICIAL

SIGNO O SINTOMA	NUMERO
LEUCOCORIA	28 (70%)
OJO ROJO	5 (12%)
ESTRABISMO	3 (7.5%)
PROPTOSIS	3 (7.5%)
FOTOFOBIA	1 (2.5%)

TABLA 2: Características de 40 pacientes con diagnóstico de RB bilateral tratados en el HIMFG de 1989 a 2003

Retinoblastomas (total: 151 pacientes)	Unilaterales	105	
	Bilaterales	46*	
Género	Masculino	16	
	Femenino	24	
	(relación M:F = 0.6 : 1)		
edad al diagnóstico	2 a 40 meses (mediana 19)		
Programa de Salvamento	Unilateral (ojo enucleado)	derecho	15
		Izquierdo	23
	Bilateral	2	
Etapa del ojo enucleado (Howarth y Pratt) **	I c	6	
	II a	3	
	II b	2	
	II c	10	
	II d	1	
	III a	5	
	III c	4	
	IV a	4	
	IV b	2	
Procedimiento quirúrgico inicial**	Enucleación	31	
	Excenteración	5	
	Evisceración	2	
Distancia del lugar de origen a la institucion	Corta (<4 hrs)	18 pacientes	
	Mediana (4 a 12 hrs)	15 pacientes	
	Larga (> 12 hrs)	7 pacientes	

* 6 pacientes fueron excluidos. Ver texto ** Falta 1 paciente con Qx extrahospitalaria y 2 con salvamento bilateral

DISCUSION

El progreso en el tratamiento del RB ha llevado a alcanzar altas tasas de sobrevida, particularmente en pacientes con enfermedad localizada, de aquí que los objetivos en el tratamiento de esta enfermedad en países industrializados se hayan modificado y el verdadero éxito en el tratamiento ya no se limite a la curación, sino a la preservación ocular. En nuestra serie la proporción de RB bilaterales es semejante a la reportada en la literatura: 30% fueron bilaterales (reportado 20 a 30%), 7.5% tenían historia familiar de RB (reportado 10%), se registró un mayor número de niñas afectadas, aunque no hubo realmente predilección de género.

El empleo de quimioterapia sistémica en conjunto con las terapias oftalmológicas locales puede eliminar la necesidad de enucleación y de radioterapia en pacientes con etapas Reese-Ellsworth 1, 2 ó 3, de modo que la falla en el diagnóstico temprano puede llevar a ceguera, deformidades estéticas y en el peor de los casos a la muerte.

En RB bilateral, que casi siempre implica el control de múltiples tumores, el reto es aún mayor, mas aún si tomamos en cuenta que se trata de pacientes genópatas en quienes el uso de radioterapia y de ciertos agentes antineoplásicos aumenta significativamente el riesgo de segundas neoplasias. En nuestro medio este reto es aún mayor, pues la mayoría de los pacientes se presentan con tumores avanzados y tanto la enucleación como el uso de radioterapia externa son con frecuencia la única opción terapéutica. Si a lo anterior sumamos las dificultades que por razones económicas se presentan a lo largo del tratamiento como son: la irregularidad en la aplicación de los medicamentos, alta frecuencia de complicaciones infecciosas (relacionadas con desnutrición y deficientes

condiciones en la vivienda), alta tasa de abandono, es de esperar que el tratamiento de estos pacientes sea particularmente difícil y que sean pocos los casos de RB bilateral en que se logre salvamento de ambos ojos.

Es de notar que en este estudio se encontró una tasa de abandono del 45%, que reduce significativamente la sobrevida libre de evento en nuestros pacientes. Al analizar las causas de abandono, encontramos que el 100% de los pacientes que procedían de sitios lejanos (más de 12 horas) a nuestra institución, abandonaron, mientras que aquellos que vivían en distancias menores a 12 horas sólo 27% abandonó, lo que resalta la importancia de la regionalización del tratamiento de las neoplasias malignas dado el impacto socioeconómico sobre las familias que tienen que trasladarse grandes distancias.

La enucleación sigue siendo recomendada en los pacientes cuyos tumores son demasiado grandes cuando hay extenso desprendimiento de retina, en glaucoma neovascular, siembras tumorales en la cámara anterior, invasión al nervio óptico o a la órbita y en la mayoría de los casos en que está perdida la visión, sin embargo, en el pasado, dada la falta de recursos para preservación ocular en nuestro hospital, la enucleación se practicaba en todos los casos.

A pesar de todas las dificultades que se presentan en el tratamiento de estos pacientes, encontramos una disminución en la necesidad de enucleación bilateral en los últimos años, ya que en los primeros 5 años del estudio hubo 1 de 7 (14%) pacientes, en los siguientes 5 años 2 de 13 (15%) y en los últimos 5 años 2 de 20 (10%). Las excenteraciones prácticamente se eliminaron del tratamiento en los últimos 5 años (de las 5 excenteraciones 4 abandonaron con enfermedad y uno falleció). La excenteración actualmente no es indicada de primera elección ya que no mejora la sobrevida de los pacientes, sólo está indicada en recaída local cuando el paciente ha recibido radioterapia, y en casos particulares cuando haya extensa necrosis de la cavidad orbitaria.

Es importante resaltar que en de los 8 pacientes que recibieron radioterapia y no abandonaron, 4 fallecieron, 3 terminaron en enucleación, y el que logró salvamento desarrolló segunda neoplasia (fuera del campo radiado), lo que refleja que aunque la radioterapia puede ser efectiva en algunos casos, cuando la

neoplasia progresa al grado indicativo de enucleación, debe considerarse el procedimiento quirúrgico antes de exponer al paciente a la radiación, tomando en cuenta que será mínimo el beneficio y en cambio se incrementará el riesgo de segundas neoplasias (13)

En lo que respecta al tratamiento postenucleación, también hemos mejorado en los criterios para el empleo de quimioterapia, pues en los primeros años del estudio, esta se empleaba aún en todos casos de etapas tempranas (I y II) y en los últimos 8 años, esta modalidad terapéutica se ha limitado a los casos en que el tumor se extiende más allá de la lámina cribosa o que muestran extensa invasión a coroide (en EII-c) y a todos los casos con EIII y EIV No se da en estadios I. Diversos trabajos han demostrado el beneficio de la quimioterapia en la prevención de metástasis en pacientes cuyo tumor se extiende más allá de la lámina cribosa (21,25, 41), sin embargo su uso en los casos con invasión a coroides, sigue siendo controvertido, independientemente del grado de invasión. En los casos con enfermedad metastásica, particularmente a SNC el pronóstico es muy malo y prácticamente no existe terapia curativa, como ocurrió en nuestra serie.

Es de resaltar el hecho de que en el último año del estudio, por primera vez en la historia del tratamiento del RB bilateral en nuestro hospital, fue posible obtener preservación de ambos ojos en dos de nuestros pacientes y que se debe a la mejor integración del grupo de tratamiento multidisciplinario para Retinoblastoma dentro de nuestro hospital: Oftalmología, Oncología, Trabajo Social, Psicología) a la adquisición de recursos (láser de diodo, RET-CAM, crioterapia). La serie de RB bilateral De Shueler (41) reporta una tasa de preservación ocular bilateral de 92%, y Beck (6) reporta 2 enucleaciones en 7 pacientes en programa de salvamiento de ambos ojos preservando cerca del 72% de ambos ojos. Nuestra experiencia en RB bilaterales no es aun comparable con ambos estudios ya en en estos intentan salvar ambos ojos, no sólo uno. Sólo tenemos dos patients con enfermedad bilateral que están en salvamiento bilateral, y se ha logrado el 100% de salvamiento, aunque aun el periodo de seguimiento es corto. Si tomamos en cuenta la proporción de preservación de ambos ojos en

relación al total de tumores bilaterales tratados en el último año del estudio es significativa. En el futuro, como parte del trabajo que se está haciendo en el Grupo Mexicano de Retinoblastoma, el Hospital Infantil de México se convertirá en el Centro de Referencia para preservación Ocular de Retinoblastoma Bilateral.

El retraso en el diagnóstico en nuestro trabajo no se reflejó en mayor mortalidad, imposibilidad de salvamiento ocular o mayor tasa de abandono, sin embargo ningún paciente fue detectado por programa de revisión de niño sano. El diagnóstico temprano es un aspecto clave en las posibilidades de preservación ocular y de sobrevida de estos pacientes y este es quizá uno de los aspectos en que deberemos concentrarnos más en los próximos años mediante programas nacionales de detección temprana en todos los lactantes y niños pequeños, situación en la que ya se está trabajando a través del Grupo Mexicano de Retinoblastoma. Con la identificación temprana de un mayor número de pacientes y el empleo de terapia de salvamento ocular, esperamos cambiar lo que hasta ahora ha sido el tratamiento del retinoblastoma en nuestro país y alcanzar no sólo la curación de la mayoría de estos pacientes, sino también la preservación ocular en la mayor parte de ellos, reduciendo también el riesgo de secuelas, especialmente segundas neoplasias

CONCLUSIONES

- 1.- La proporción de los retinoblastomas bilaterales en nuestro hospital es semejante a la reportada en la literatura.
- 2.- La radioterapia como terapia de preservación de ojo no es útil.
- 3.- La distancia del hogar al sitio de tratamiento se relaciona directamente con la probabilidad de abandono.
- 4.- En nuestra serie el tiempo de evolución de los síntomas fue independiente de la mortalidad y del salvamiento de ojo.
- 5.- La diferencia en la supervivencia libre de evento con las dos diferentes modalidades terapéuticas sistémicas (esquemas de quimioterapia) y locales (crioterapia y/o láser) por época de tratamiento, no es estadísticamente significativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

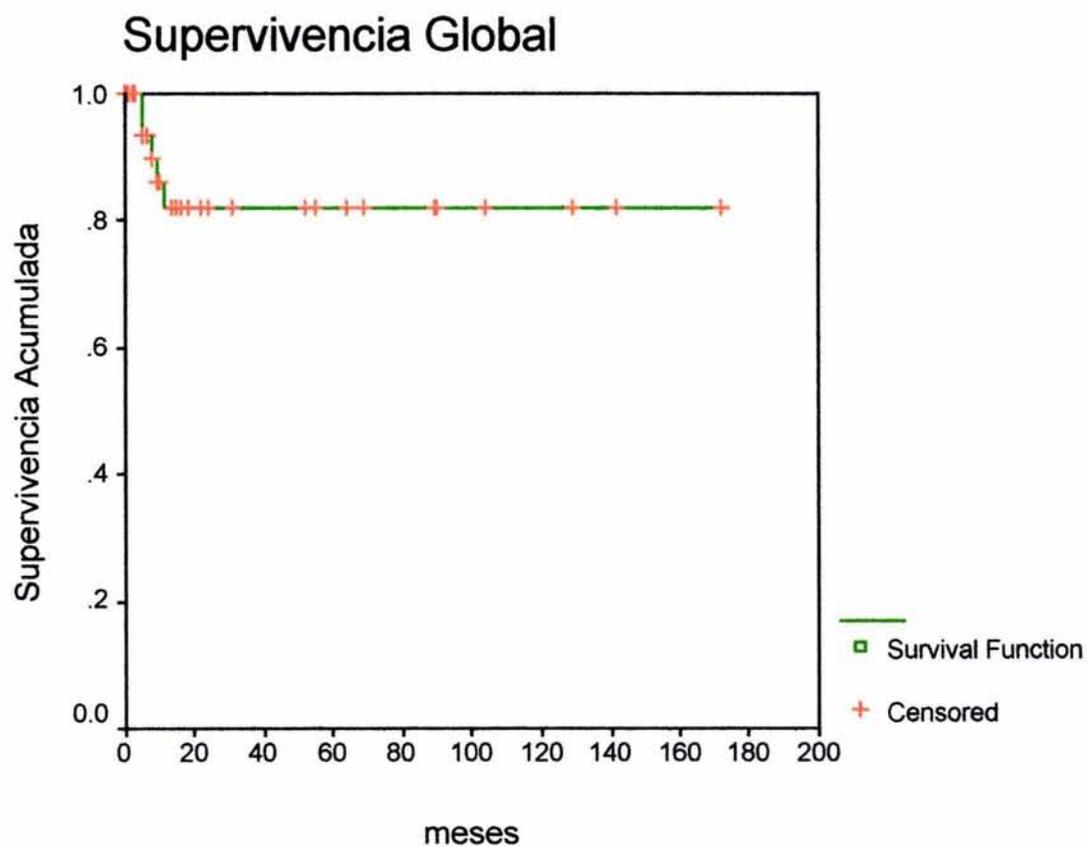
- 1.- Poplack P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Fourth edition, pp 825-846 Lippincott Williams and Wilkins 2002
- 2.- Sansón A, Martínez A. Pediatric Oncology at Hospital Infantil de México. *Ped Hem and Oncol* 2002, 19: 383-387
- 3- Terselich G, Martíenz T. Cancer en niños y adolescentes en el instituto nacional de cancerología, Bogotá Colombia: revisión de 2 décadas. *Revista Colombiana de Cancerología* 2002.
- 4.- Shields C, Shields J. Retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003 40 (1): 6-9
- 5.- Gianotti C, Steinhorst F. Extraocular retinoblastoma: a 13 year experience. *Cancer* 2003 (6) 1292-1298
- 6.- Nenadov M, Balmer A. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000, 18(15) 2881-2887
- 7.- Abramson D, A parent's guide to understanding Retinoblastoma, pp 1 a 22 Iris Medical education, USA, 1997
- 8.- Char, D. Tumors of the eye and Ocular Adnexa. Pp 253-278, American Cancer society, Decker, London 2001..
- 9.- Shields J, Shields C. Intraocular tumors: a text and atlas, pp 363- 391, first edition, 1992
- 10.- Singh A, Black S. Prenatal Diagnosis of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003, 40 (4) 222-224
- 11.- Abramson D, Du T, Retinoblastoma in the first month of life, *Arch Ophthalmol*, 2002, 120 (6): 738-742
- 12.- Cruysberg J, Moll A. Bilateral sporadic retinoblastoma in a child born after in vitro fertilization. *Arch Ophtalmology* 2002, 120: 1773-1774.
- 13.- Wang A, Hsu W. Clinicopathologic factors related to metastasis in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 38 (3), 166-171

- 14.- Friend S, Bernards R. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986 323 (16) 643- 646
- 15.- Zelter M, Gonorasky M. Retinoblastoma in a patient with Lowe's syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000, 37 (2): 114-116
- 16.- Abramson D, Frank C. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998, 132: 505-508
- 17.- Shields J, Shields C. Diffuse infiltrating retinoblastoma presenting as a spontaneous hyphema. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000, 37(5) 311-312
- 18.- Roth D, Scott I. Echography of retinoblastoma: Histopathologic correlation and serial evaluation after globe conserving radiotherapy or chemotherapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001, 38 (3) 136-143.
- 19.- Shields J, Shields C. Differentiation of Coats' disease and retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001, 38 (5): 262-266
- 20.- Zelter M, Damel A. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer* 1991, 68: 1685-1690
- 21.- Shields C, Shields J. Recent Developments in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999, 36 (1): 8-18
- 22.- Doz F, Khelifaoui F. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. *Cancer* 1994, 74: 722-732
- 23.- Gallie B, Budning A. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996, 114: 1321-1328
- 24.- Schouten Van Meeteren A, Van der Valk P. Histopathologic features of retinoblastoma and its relation with in vitro drug resistance measured by means of the MTT assay. *Cancer* 26.- Ghose S, Nizamuddin S. Efficacy of induction chemotherapy in retinoblastoma, alone or combined with other adjuvant modalities. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002, 39 (3) 143-150 2001, 92: 2933-2940
- 25.- Rodriguez C, Wilson M. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol* 2003, 21 (10): 2019-2025
- 26.- Moore K, Persaud T. *The Developing Human*. Pp 466 a 473 Seventh edition, Saunders USA 2003

- 27.- Carlson B, Human Embryology and Developmental Biology. Pp 262 a 275
Second edition, Mosby, USA, 1999
- 28.- Ramírez M, Tratamiento del retinoblastoma avanzado. Congreso Nacional de
Oncología Juriquilla SMeO 2003.
- 29.- Singh A, Garway-Heath D. Relationship of regression pattern to recurrence in
retinoblastoma. Br J Ophthalmol 1993, 77: 12-16
- 30.- Wong F, Boice J. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and
sarcoma risk. JAMA 1997, 278 (15): 1262-1267
- 31.- Krasin M, Crawford B. Intensity-modulated radiation therapy for children with
intraocular retinoblastoma: Potential sparing of the bone orbit. J Clin Oncol 2004,
16: 215-222.
- 32.- Schwartzman E, Chantada G. Results of a stage based protocol for the
treatment of retinoblastoma. J Clin Oncol 1996, 14(5) 1532-1536
- 33.- Jubran R, Erdreich A. Approaches to treatment for extraocular retinoblastoma:
Childrens Hospital Los Angeles Experience. J ped Hemat Oncol 2004, 26 (1) 31-
- 34.- Saw S, Tan N. Incidence and survival characteristics of retinoblastoma in
singapore from 1968 to 1995. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000, 37 (2): 87-93
- 35.- Sigh A, Shields C. Prognostic factors in retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol
Strabismus 2000, 37 (3): 134-141
- 36.- Wang A, Lai C. Clinicopathologic factors related to Apoptosis in
retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2001; 38 (5) 295-301.
- 37.- Shields C, Shelil A. Development of New retinoblastoma after 6 cycles of
chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients. Arch
Ophtalmology 2003, 121: 1571-1576.
- 38.- Ganesh A, Kenue R. Retinoblastoma and the 13q deletion syndrome. J
Pediatr Ophthalmol Strabism
- 39.- Ashery R, Gruss P. Pax 6 lights-up the way for eye development. Curr Op Cell
differentiation 2001, 13: 706-714
us 2001, 38(4): 247-250

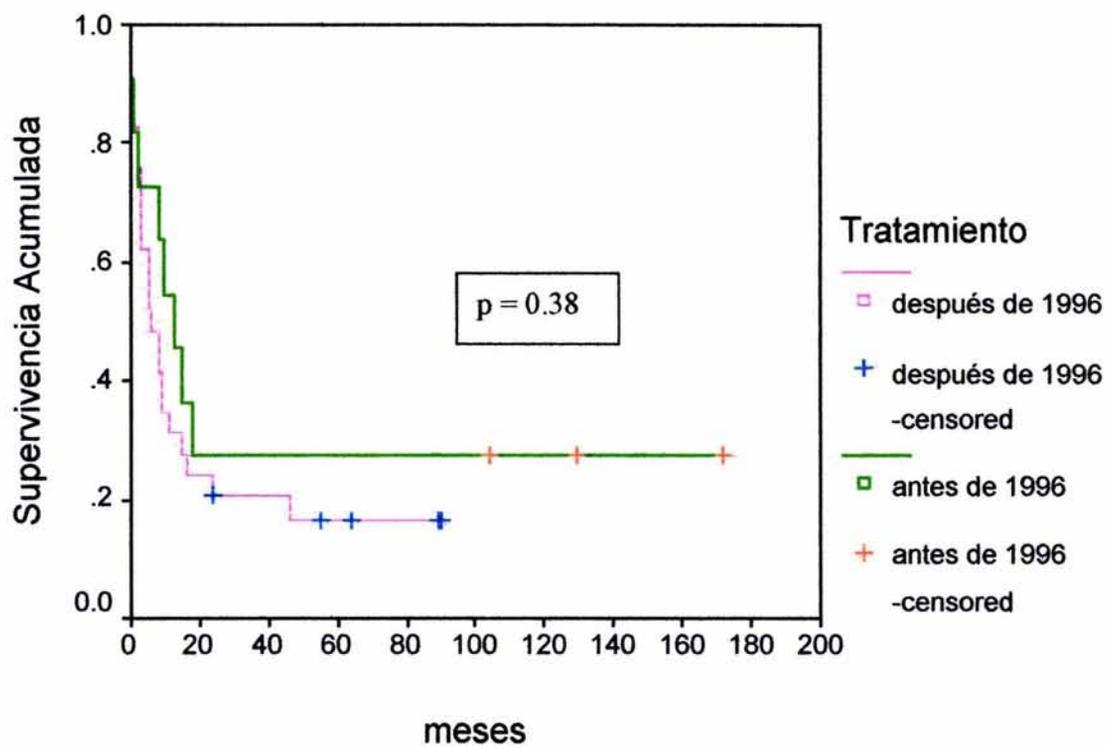
- 40.- Sing A, Shileds C. Lack to response to chemoreduction in presumed well differentiated retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002, 39 (2): 107-109
- 41.- Schouler A, Jurklies C. Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma. *BJO* 2003, 87: 90-95.
- 42.- Sadler T. Langman's medical embriology. Ninth edition, pp 415-426 Lippincott Williams and Wilkins 2004
- 43.- Abramson D, Lee T. Osteogenic sarcoma in a survivor of metastasic germiline retinoblastoma: the posible influence of human growth hormone. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2002, 39 (6) 347-348.
- 44.- Butros L, Abramson D. Delayed diagnosis of retinoblastoma: análisis of degree, cause and potential consequences. *Pediatrics* 2002, 109(3) e45.
- 45.- Abramson D, Beaverson K. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival.
- 46.- Moll A, Imhof S. Screening for pinealoblastoma in patients with retinoblastoma. *Arch Ophtalmology* 2002, 120: 1774.

ANEXO 2

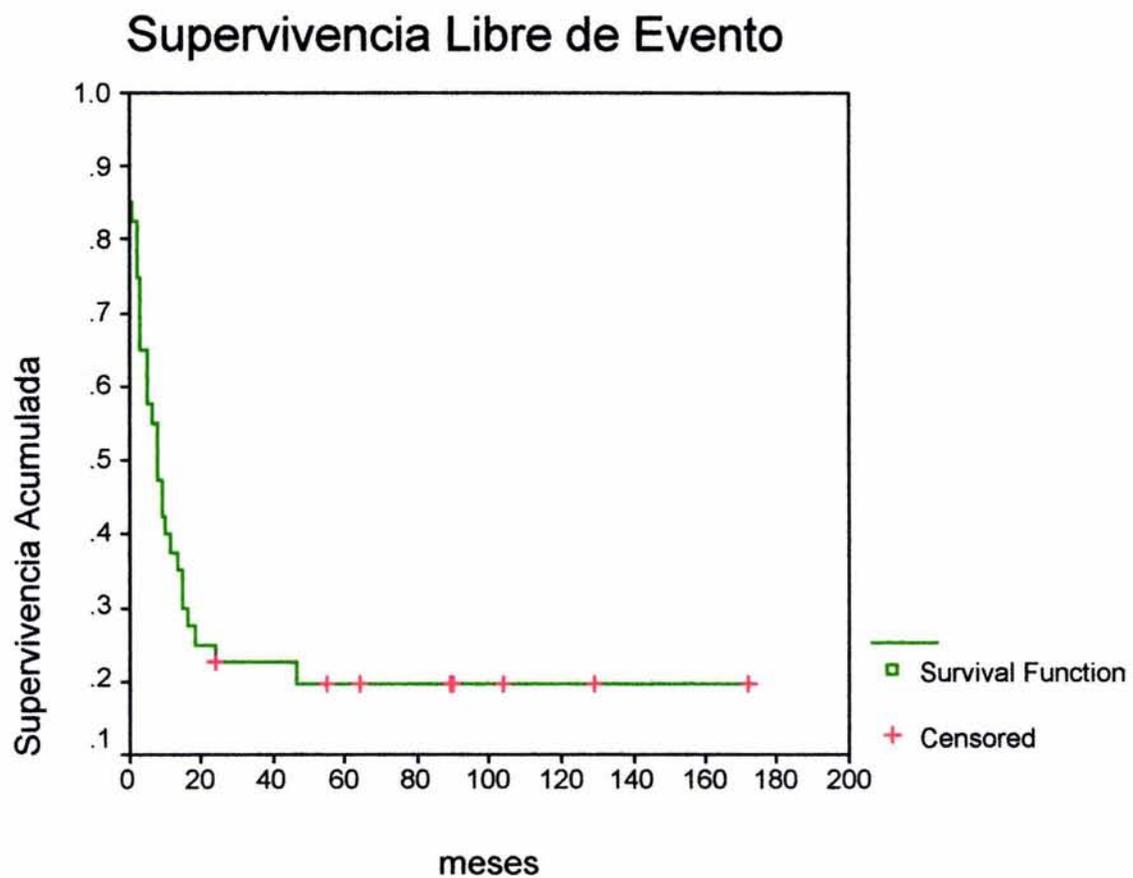


ANEXO 3

Supervivencia Libre de Evento por época de tratamiento



ANEXO 1



ANEXO 4:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DEL PACIENTE

NOMBRE Y APELLIDOS	REGISTRO	SEXO	FECHA DE NACIMIENTO	FECHA DE DIAGNOSTICO	ORIGEN

DEL TUMOR (estadiaje)

OJO ENUCLEADO:	REGISTRO PATOLOGIA:	
DESCRIPCION:	DIFERENCIACION:	INFILTRACION:
ETAPIFICACION:	OTROS:	

DEL CUADRO CLINICO

SIGNO Y SINTOMA	PRESENTE	EVOLUCION
LEUCOCORIA		
ESTRABISMO		
LEUCORREA		
OJO ROJO		
HETOROCROMIA IRIS		
GLAUCOMA		
HIPEMA		
OTROS (especifique)		
OTROS (especifique)		

DEL TRATAMIENTO

QUIMIOTERAPIA	RADIOTERAPIA	CIRUGIA

DE LA RESPUESTA A TRATAMIENTO

	SI / NO	FECHA
RESPUESTA COMPLETA		
RESPUESTA PARCIAL		
PROGRESIÓN		
RECAIDA		
ABANDONO		

SECUELAS

	PRESENTE/AUSENTE	OBSERVACIONES
MUERTE		POR ENFERMEDAD POR COMPLICACION
COMPLICACIONES (especifique)		