

11234

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
OFTALMOLOGIA**

**"CARACTERISTICAS CLINICAS Y SITIOS DE METASTASIS EN PACIENTES  
CON RETINOBLASTOMA ATENDIDOS EN LA  
UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA"**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO EN:  
OFTALMOLOGIA  
P R E S E N T A:  
Dra. Beatriz Alvarado Castillo**

0351433

**ASESORES:**  
Dra. Laura Elena Campos Campos  
Dra. Astrid Villavicencio Torres

**COLABORADOR:**  
Dra. Adriana Alicia Sánchez Félix

MEXICO, D. F

SEPTIEMBRE 2005



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

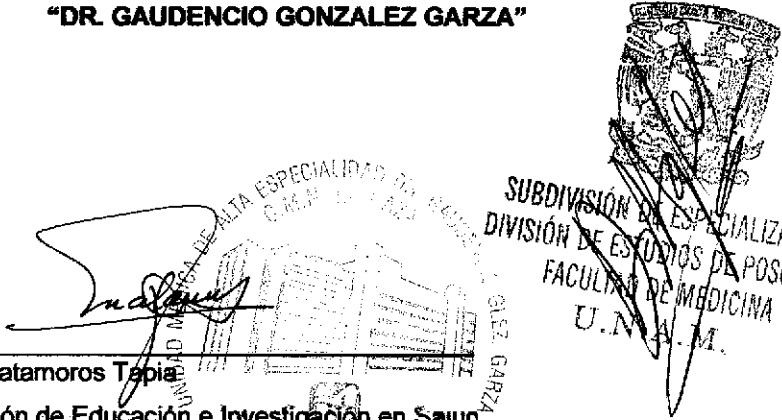
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**



*Matamoros*  
Dr. José Luis Matamoros Tapia  
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud  
UMAE HG GGG CMN "La Raza"  
DIRECCION DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN

*Campos*  
Dra. Laura Elena Campos Campos  
Director de tesis  
Jefe del Servicio de Oftalmopediatría  
UMAE HG GGG CMN "La Raza"

*Astrid*

Dra. Astrid Villavicencio Torres  
Asesor metodológico:  
Médico adscrito al Servicio de Oftalmopediatría  
UMAE HG GGG CMN "La Raza"

## **DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS**

A mis ~~padres~~

Mauro Alvarado Molina †  
Reyna Castillo Vda. de Alvarado

Por haberme dado una formación integral y  
heredarme el tesoro mas grande que puede  
darse a un hijo: AMOR

A mis hermanos

Estrella †  
Griselle  
Mauro

Por su cariño y apoyo incondicional

A mi novio

Mario

Por su amor y apoyo constante

A mis maestros

En especial a la Dra. Campos y Dra. Villavicencio  
Por ser parte fundamental en mi formación

A mis compañeros y amigos

## INDICE

MARCO TEORICO.....	2
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIFICACION.....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	10
HIPOTESIS.....	10
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y METODO.....	11
DISEÑO.....	11
UNIVERSO DE TRABAJO.....	11
CRITERIOS DE SELECCION.....	12
CRITERIOS DE INCLUSION.....	12
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	12
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	12
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	13
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	32
CONCLUSIONES.....	35
ANEXO I. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38

## MARCO TEORICO

### ANTECEDENTES

El retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente en la infancia, generalmente emerge en forma multicéntrica en una o ambas retinas a partir de los fotorreceptores y si se deja sin tratamiento invariablemente es fatal.<sup>1,2</sup> Representa alrededor del 3% de los cánceres que surgen entre los niños menores de 15 años de edad.<sup>3</sup> En los Estados Unidos la incidencia anual es de alrededor de 3.5 casos por cada millón de niños,<sup>1</sup> mientras que la incidencia en México es probablemente mas alta pudiendo representar el segundo tumor maligno mas frecuente en pacientes pediátricos.<sup>4</sup> En un estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social se reporta una incidencia de 3.2 casos por cada millón de niños en la Ciudad de México.<sup>5</sup> Puede ocurrir a cualquier edad, presentándose con mayor frecuencia en preescolares con un 95% de casos diagnosticados antes de los 5 años.<sup>6</sup>

El signo clínico mas importante es la leucocoria, que se puede observar como un reflejo blanco en la pupila. Otro signo frecuente es el estrabismo en especial cuando el área macular esta involucrada. También pueden observarse fenómenos inflamatorios y glaucoma, ambos secundarios a un tumor que empuja hacia delante el diafragma cristalino o a células tumorales que azolan la malla trabecular. Modos de presentación menos frecuentes comprenden la proptosis (secundaria a expansión extraocular retrobulbar), pseudohipopión de células tumorales en la cámara anterior y comprobación de metástasis a distancia.<sup>1,2,7,8</sup>

En sujetos con medios transparentes, oftalmoscópicamente el tumor puede ser una masa retiniana simple o multifocal, rosada, blanca, redondeada, con neovascularización y que puede crecer sobre la retina (endofítico) o por debajo de ella (exofítico).<sup>2,9</sup>

El tumor puede ser unilateral (75%) o bilateral (25%).<sup>10</sup> El retinoblastoma se limita generalmente al ojo y, como resultado, tiene una tasa de supervivencia por arriba del 90% cuando se diagnostica antes de los 2 años y cuando el diagnóstico se establece entre los 2 y 7 años mejora arriba del 95%.<sup>11</sup> No hay diferencias en incidencia por sexo, raza o preferencia por ojo derecho o izquierdo. Parece ocurrir mas frecuentemente en pacientes pobres y evidencia preliminar sugiere que la razón de esta predilección es la presencia de secuencias de virus del papiloma humano en tejido tumoral, pudiendo jugar un rol en el desarrollo de retinoblastoma esporádico.<sup>12</sup>

Se puede presentar como línea germinal (40%) o esporádico (60%). La enfermedad germinolínica comprende aquellos pacientes con un historial familiar con individuos positivos a esta enfermedad (enfermedad hereditaria) y los que han heredado una mutación germinolínica de los padres no afectados.<sup>13</sup>

El retinoblastoma germinolínico podría manifestarse como enfermedad unilateral o bilateral. Generalmente la enfermedad unilateral es esporádica, mientras que toda la enfermedad bilateral es germinolínica. Los tumores unilaterales en los niños pequeños tienen posibilidad de tener mutación germinolínica mientras que los niños mayores tienen más probabilidad de tener tumores esporádicos.<sup>1</sup>

El retinoblastoma trilateral consiste en un retinoblastoma germinolínico unilateral o bilateral asociado a un tumor neuroblástico intracraneal. Los niños con retinoblastoma germinolínico tienen particularmente una alta incidencia de retinoblastoma trilateral, el cual es casi siempre mortal.<sup>14</sup>

Los pacientes con retinoblastoma germinolínico, tienen una marcada incidencia en aumento de neoplasias de malignidad secundaria, siendo la

mayoría osteosarcomas, sarcomas de tejidos blandos o melanomas. En los paciente irradiados, dos tercios de los cánceres secundarios ocurren dentro del tejido irradiado y un tercio fuera del campo de irradiación.<sup>15</sup>

El tumor está compuesto principalmente de células anaplásicas indiferenciadas que surgen de las capas nucleares de la retina. La histología muestra una semejanza al neuroblastoma y al meduloblastoma, que incluye agregación alrededor de los vasos sanguíneos, necrosis, calcificación y rosetas de Flexner-Wintersteiner.

Existen varios sistemas de clasificación disponibles para retinoblastoma de acuerdo a su extensión.

#### **Clasificación por extensión:**

##### **Intraocular**

Supervivencia libre de enfermedad a 5 años: > 90%.

El retinoblastoma intraocular se localiza en el ojo y puede limitarse a la retina o puede extenderse afectando el globo; sin embargo, no se extiende más allá del ojo, en los tejidos alrededor del ojo o a otras partes del cuerpo.

##### **Extraocular**

Supervivencia libre de enfermedad a 5 años: < 10%.

Se extiende más allá del ojo. Puede limitarse a los tejidos alrededor del ojo, o puede diseminarse típicamente al sistema nervioso central o a otras partes del cuerpo.



## **Clasificación de Reese-Ellsworth para tumores intraoculares.**

Reese y Ellsworth desarrollaron una clasificación generalmente adoptada de retinoblastoma intraocular que ha demostrado tener importancia en el pronóstico del mantenimiento de la vista y el control de la enfermedad local. El sistema se considera de importancia en las decisiones referentes al uso de modalidades locales de tratamiento.

### **Grupo I. Muy Favorable para la conservación de la vista.**

- a. Tumor solitario, de tamaño más pequeño a 4 diámetros discales, localizado en o atrás del ecuador
- b. Tumores múltiples, ninguno mayor de 4 diámetros papilares, localizados en o detrás del ecuador

### **Grupo II. Favorable para la conservación de la visión**

- a. Tumor solitario de 4-10 diámetros discales, localizado en o detrás del ecuador
- b. Tumores múltiples de 4 -10 diámetros papilares detrás del ecuador

### **Grupo III. Posible conservación de la visión**

- a. Cualquier lesión anterior al ecuador
- b. Tumor solitario mayor de 10 diámetros papilares detrás del ecuador

### **Grupo IV. Desfavorable para la conservación de la vista**

- a. Tumores múltiples, algunos mayores de 10 diámetros discales
- b. Cualquier lesión que se extiende anteriormente a la ora serrata

### **Grupo V. Muy desfavorable para la conservación de la vista**

- a. Tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina
- b. Siembra vítrea

Aproximadamente 90 % de los pacientes presenta enfermedad categorizada en el grupo V.

### **Clasificación Histológica (Sistema de clasificación clínica del St. Jude Children's Research Hospital)**

Relaciona el grado de enfermedad dentro y fuera del ojo con un pronóstico para la vista y con la liberación de la enfermedad sistémica. Este sistema esta basado histológicamente y requiere enucleación. Se puede usar con examen oftalmológico, con tomografía computarizada y/o examen de imágenes por resonancia magnética.

**Etapa I: tumor limitado a la retina**

- a. Ocupa un cuadrante o menos
- b. Ocupa dos cuadrantes o menos
- c. Ocupa más del 50% de la superficie de la retina

**Etapa II: tumor limitado al globo**

- a. Con siembra vítrea
- b. Extensión a la cabeza del nervio óptico
- c. Extensión a la coroides
- d. Extensión a la coroides y a la cabeza del nervio óptico
- e. Extensión a los emisarios

**Etapa III: extensión regional extraocular del tumor**

- a. Extensión mas allá de los extremos cortados del nervio óptico
- b. Extensión a través del a esclerótica al contenido orbitario

- c. Extensión a la coroides más allá del extremo cortado del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea)

#### Etapa IV: Metástasis distantes

- a. Extensión por el nervio óptico al cerebro (es decir, tumor macroscópico en el SNC o células tumorales en el líquido cefalorraquídeo)
- b. Metástasis hematógenas al tejido blando, hueso o vísceras
- c. Metástasis a la médula ósea

Aproximadamente el 80 % de los pacientes presenta enfermedad clasificada en etapas I- II en uno o ambos ojos.

Las células del retinoblastoma pueden viajar por varias rutas a varias partes del cuerpo, siendo la más común la extensión hematógena desde los vasos sanguíneos del tumor o desde extensión coroidea. En segundo lugar tenemos el involucro del nervio óptico, ya sea por extensión directa a través de la lámina cribosa dentro del nervio óptico o desde la terminación de la membrana de Bruch's dentro del tejido alrededor del nervio óptico. Puede haber extensión dentro del líquido cefalorraquídeo con penetración de las meninges de los ventrículos y sobre la base del cerebro. El retinoblastoma puede diseminarse a través del sistema linfático después de la extensión en la órbita.<sup>1</sup>

La invasión tumoral y las metástasis representan las causas más comunes de mortalidad,<sup>16,17</sup> por lo que se han realizado varios estudios con el fin de determinar los principales factores de riesgo para las metástasis. La enfermedad metastásica en el momento en que se diagnostica retinoblastoma es rara, es por esto que los procedimientos como serie ósea metastásica, punción lumbar y aspiración de médula ósea en la presentación inicial no es recomendada.<sup>18,19</sup> Se estima que el desarrollo de enfermedad metastásica se

presenta en menos del 10% de los pacientes afectados.<sup>18,20</sup> Las metástasis en retinoblastoma generalmente ocurren dentro del primer año del diagnóstico. Si no hay presencia de enfermedad metastásica dentro de los 5 años de diagnóstico de retinoblastoma, el niño se considera curado.<sup>1, 13</sup> La sobrevivencia con enfermedad metastásica es limitada, la muerte ocurre generalmente dentro de los 6 meses.

Se han asociado 4 grupos de factores de riesgo para la presencia de metástasis en retinoblastoma: Genético, ocular, histopatológico y tratamiento. Los factores genéticos se han relacionado con la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica, factores histopatológicos como involucro del nervio óptico y de coroides presentan un mayor determinante para predecir metástasis. Las estrategias de tratamiento afectan el curso de la enfermedad y así mismo la probabilidad de metástasis.<sup>6,16,21,22</sup>

Estudios postmortem han mostrado que los huesos craneales y orbitarios son los sitios más comunes de extensión y metástasis,<sup>16,18</sup> pudiendo haber extensión a varias partes del organismo. En estudio realizado por Mackay y cols.<sup>23</sup> se encontró que del total de pacientes que habían presentado metástasis el 35% habían presentado metástasis solo a cerebro y el 65% tanto metástasis a cráneo y metástasis a órganos distantes. El tumor puede extenderse a huesos largos, nódulos linfáticos y vísceras (incluyendo hígado, riñones, páncreas y gónadas), encontrándose los pulmones afectados de forma muy rara.<sup>18</sup> Se ha reportado el caso de una paciente con Síndrome de Waardenburg con retinoblastoma metastático a ovario.<sup>24</sup>

El tipo de tratamiento requerido depende tanto del grado de la enfermedad dentro del ojo, como de si la enfermedad se ha diseminado mas allá del ojo, ya sea al cerebro o al resto del cuerpo. El retinoblastoma es usualmente manejado con enucleación, pero esto depende del grado de crecimiento, debiendo ser el tratamiento individualizado para cada paciente, y la única indicación absoluta para la enucleación es la posibilidad de que se encuentre afectación del nervio óptico.<sup>25</sup> No se indican las biopsias de rutina de médula ósea y punciones lumbares, excepto en situaciones en donde existe un alto nivel de sospecha de que el tumor se haya extendido más allá del globo ocular.

La mayoría de los pacientes con retinoblastoma tienen extensa enfermedad dentro del ojo al momento del diagnóstico con tumores invasivos que afectan la mitad de la retina, tumores múltiples que afectan difusamente la retina, o impregnación del vítreo. Las metas de la terapia tienen dos aspectos: curar la enfermedad y preservar tanta visión como sea posible. La sobrevida en general es buena, sin embargo se podría mejorar la calidad de la misma si se disminuyera el numero de enucleaciones y esto se lograría con la revisión minuciosa y general del recién nacido y sus primeros años de vida permitiendo realizar detecciones a edades mas tempranas.<sup>26, 27</sup>

## **JUSTIFICACION**

En México el Retinoblastoma representa un importante problema oncológico. De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología (DGE SS) podría representar la neoplasia sólida más frecuente después de los tumores del Sistema Nervioso Central. El reporte Multicéntrico del Grupo Mexicano de Retinoblastoma no hace referencia a la frecuencia ni a los sitios de metástasis. La sobrevivencia de estos pacientes se ve afectada importantemente por la presencia de éstas, por lo que es importante conocer las características clínicas relevantes en los pacientes con metástasis así como los sitios de éstas en nuestra población pediátrica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma atendidos en los últimos cinco años en la UMAE HG GGG CMN "La Raza"?

¿Cuál es la frecuencia y sitios de metástasis en estos pacientes?

## **HIPOTESIS**

Por ser estudio descriptivo no se elabora hipótesis.

## **OBJETIVOS**

Objetivos primarios:

- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma.
- Determinar el grado de extensión tumoral en el globo ocular enucleado por retinoblastoma.
- Determinar presencia de metástasis y sitios metastásicos en pacientes con retinoblastoma.

Objetivos secundarios:

Conocer el resultado de los estudios de extensión realizados al momento del diagnóstico de retinoblastoma (Serie ósea metastásica, punción lumbar, ultrasonido abdominal, gammagrama óseo, etc.).

## **MATERIAL Y METODO**

### **DISEÑO**

Observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes pediátricos del servicio de oftalmología de la UMAE HG GGG CMN "La Raza" con diagnóstico de retinoblastoma atendidos en el periodo comprendido de enero de 1996 a junio de 2005.

## **OBJETIVOS**

### Objetivos primarios:

- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma.
- Determinar el grado de extensión tumoral en el globo ocular enucleado por retinoblastoma.
- Determinar presencia de metástasis y sitios metastáticos en pacientes con retinoblastoma.

### Objetivos secundarios:

Conocer el resultado de los estudios de extensión realizados al momento del diagnóstico de retinoblastoma (Serie ósea metastásica, punción lumbar, ultrasonido abdominal, gammagrama óseo, etc.).

## **MATERIAL Y METODO**

### **DISEÑO**

Observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes pediátricos del servicio de oftalmología de la UMAE HG GGG CMN "La Raza" con diagnóstico de retinoblastoma atendidos en el periodo comprendido de enero de 1996 a junio de 2005.



## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### *CRITERIOS DE INCLUSION*

- Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma
- De cualquier edad
- Enucleados

### *CRITERIOS DE EXCLUSION*

- Pacientes enucleados en otra institución
- Pacientes con cualquier otra patología sistémica u oftalmológica agregada no relacionadas directamente con el retinoblastoma.

### *CRITERIOS DE ELIMINACION*

- Expedientes incompletos

## **VARIABLES DEL ESTUDIO:**

### ***Cuadro Clínico:***

Definición conceptual: Conjunto de signos y síntomas referidos por el familiar a cargo del paciente aunado a los datos obtenidos por la revisión oftalmológica.

Definición operacional: Del expediente clínico se obtuvo la información en cuanto a los siguientes indicadores:

a) Leucocoria: Presencia de una mancha blanca en la pupila

Escala: nominal dicotómica

Categorías: Si-No

b) Estrabismo: Desviación del paralelismo de los ojos.

Escala: nominal

Categorías: Si-No

c) Proptosis: Desplazamiento del globo ocular hacia fuera de la órbita.

Escala nominal dicotómica

Categorías: Si-No

d) Glaucoma secundario: Aumento de la presión intraocular con estrechamiento de la cámara anterior.

Escala nominal dicotómica

Categorías: Si-No

e) Hipema: Presencia de sangre en la cámara anterior.

Escala nominal dicotómica

Categorías: Si-No

f) inflamación de la cámara anterior: Presencia de celularidad o fibrina en cámara anterior.

Escala nominal dicotómica

Categorías: Si-No

### ***Clasificación de Reese Ellsworth:***

Definición conceptual: Catalogar, ordenar por clases, establece un pronóstico para la conservación del órgano. Reese y Ellsworth desarrollaron una clasificación generalmente adoptada de retinoblastoma intraocular que ha demostrado tener importancia en el pronóstico del mantenimiento de la vista y el control de la enfermedad local.

Definición operacional: Se revisó en los expedientes clínicos las características clínicas del retinoblastoma y de acuerdo a esto se determinó su clasificación.

Escala: Nominal

Categorías:

Grupo I. Muy Favorable para la conservación de la vista.

- a. Tumor solitario, de tamaño más pequeño a 4 diámetros discales, localizado en o atrás del ecuador
- b. Tumores múltiples, ninguno mayor de 4 diámetros papilares, localizados en o detrás del ecuador

Grupo II. Favorable para la conservación de la visión

- a. Tumor solitario de 4-10 diámetros discales, localizado en o detrás del ecuador
- b. Tumores múltiples de 4 -10 diámetros papilares detrás del ecuador

Grupo III. Posible conservación de la visión

- a. Cualquier lesión anterior al ecuador
- b. Tumor solitario mayor de 10 diámetros papilares detrás del ecuador

Grupo IV. Desfavorable para la conservación de la vista

- a. Tumores múltiples, algunos mayores de 10 diámetros discales
- b. Cualquier lesión que se extiende anteriormente a la ora serrata

Grupo V. Muy desfavorable para la conservación de la vista

- a. Tumores masivos que afectan mas de la mitad de la retina
- b. Siembra vítrea

***Extensión intraocular del Retinoblastoma:***

Definición conceptual: Ocupación de un espacio determinado dentro del ojo por tumor maligno más frecuente en la infancia.

Definición operacional: Se revisó en las hojas de patología de los expedientes clínicos el grado de invasión a estructuras oculares.

Escala: Nominal

Categorías: Sin extensión a coroides ni nervio óptico

Invasión únicamente a coroides

Invasión únicamente a nervio óptico con borde quirúrgico libre de tumor

Invasión únicamente a nervio óptico con borde quirúrgico con tumor

Invasión a coroides y a nervio óptico con borde quirúrgico libre de tumor

Invasión a coroides y a nervio óptico con borde quirúrgico con tumor

***Clasificación histológica (Sistema de clasificación clínica del St.Jude Children's Research Hospital)***

Definición conceptual: Relaciona el grado de enfermedad dentro y fuera del ojo con un pronóstico para la vista y con la liberación de la enfermedad sistémica. Este sistema esta basado histológicamente y requiere enucleación. Se puede usar con examen oftalmológico, con tomografía computarizada y/o examen de imágenes por resonancia magnética.

Definición operacional: Se revisó en las hojas de patología de los expedientes el grado de invasión a estructuras oculares y se relacionó con la presencia de afección sistémica.

Escala: Nominal

Categorías:

Etapa I: tumor limitado a la retina

- a. Ocupa un cuadrante o menos
- b. Ocupa dos cuadrantes o menos
- c. Ocupa mas del 50% de la superficie de la retina

Etapa II: tumor limitado al globo

- a. Con siembra vítrea
- b. Extensión a la cabeza del nervio óptico
- c. Extensión a la coroides
- d. Extensión a la coroides y a la cabeza del nervio óptico
- e. Extensión a los emisarios

**Etapa III extensión regional extraocular del tumor**

- a. Extensión mas allá de los extremos cortados del nervio óptico
- b. Extensión a través de la esclerótica al contenido orbitario
- c. Extensión a la coroides mas allá del extremo cortado del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea)

**Etapa IV. Metástasis distantes**

- d. Extensión por el nervio óptico al cerebro (es decir, tumor macroscópico en el SNC o células tumorales en el líquido cefalorraquídeo)
- e. Metástasis hematógenas al tejido blando, hueso o vísceras
- f. Metástasis a la médula ósea

***Estudios de extensión:***

Definición conceptual: Estudios de laboratorio y/o gabinete que se realizan con el fin de determinar la etapa o estadio y presencia de metástasis en pacientes con cáncer.

Definición operacional: Se revisaron los estudios de extensión realizados y la presencia en ellos de alteraciones indicativas de metástasis así como su localización.

Indicadores:

a) Serie ósea metastásica

Escala: Nominal

Categorías:

No se realizó

Sin alteración evidente

Con afección ósea.

b) Ultrasonido abdominal

Escala: Nominal

Categorías:

No se realizó

Sin alteración evidente

Con afección a vísceras.

c) Punción lumbar

Escala: Nominal

Categorías:

No se realizó

Sin alteración evidente

Presencia de células tumorales.

d) Aspiración de Médula ósea

Escala: Nominal

Categorías:

No se realizó

Sin alteración evidente

Presencia de células tumorales

d) Gammagrama óseo

Escala: Nominal

Categorías:

No se realizó

Sin alteración evidente

Con afección ósea

d) Gammagrama cerebral

Escala: Nominal

Categorías:

No se realizó

Sin alteración evidente

Con afección

d) Gammagrama hepatoesplénico

Escala: Nominal

Categorías:

No se realizó

Sin alteración evidente

Con afección

***Metástasis:***

Definición conceptual: Aparición posterior de uno o más focos morbosos secundarios, con o sin desaparición del primero, en regiones o partes no contiguas a éste.

Definición operacional: De acuerdo a los estudios de extensión se determinó la presencia de metástasis y el sitio de las mismas

Escala: Nominal

Categorías:

Sin metástasis

Metástasis a hueso

Metástasis a Sistema Nervioso Central

Metástasis a vísceras

Metástasis a otro lugar



## **VARIABLES UNIVERSALES**

### ***Género:***

Definición conceptual: Marca o distinción que señala la pertenencia de un objeto, animal o persona al sexo masculino o femenino.

Definición operacional: Se revisaron los expedientes para determinar el género de los pacientes estudiados.

Escala: Nominal dicotómica

Categorías: Femenino-Masculino

### ***Edad:***

Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació.

Definición operacional: Se determinó la edad del diagnóstico de acuerdo las notas médicas en los expedientes.

Escala: Numérica discontinua

Categorías: número de meses vividos.

## RESULTADOS

Se revisaron las listas de pacientes hospitalizados, pacientes programados para enucleación y de quimioterapia con diagnóstico de retinoblastoma del periodo de enero de 1996 a junio de 2005. Se obtuvieron un total de 69 pacientes, de los cuales pudieron ser recuperados de archivo clínico solo un total de 41 expedientes, cumpliendo criterios de inclusión 40. Uno no se incluyó pues se encontraba incompleto por haber solicitado su alta voluntaria.

El rango de edad en que se realizó el diagnóstico fue desde el mes de edad hasta los 5 años 8 meses, encontrándose la media de edad del diagnóstico a los 20 meses (1 año 8 meses) de edad, con una desviación estándar de 15.18 meses y moda de 36 meses (3 años). (Gráfico 1)

### EDAD DEL DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON RETINOBLASTOMA ATENDIDOS EN LA UMAE HGCMR DE ENERO DE 1996 – JUNIO DE 2005

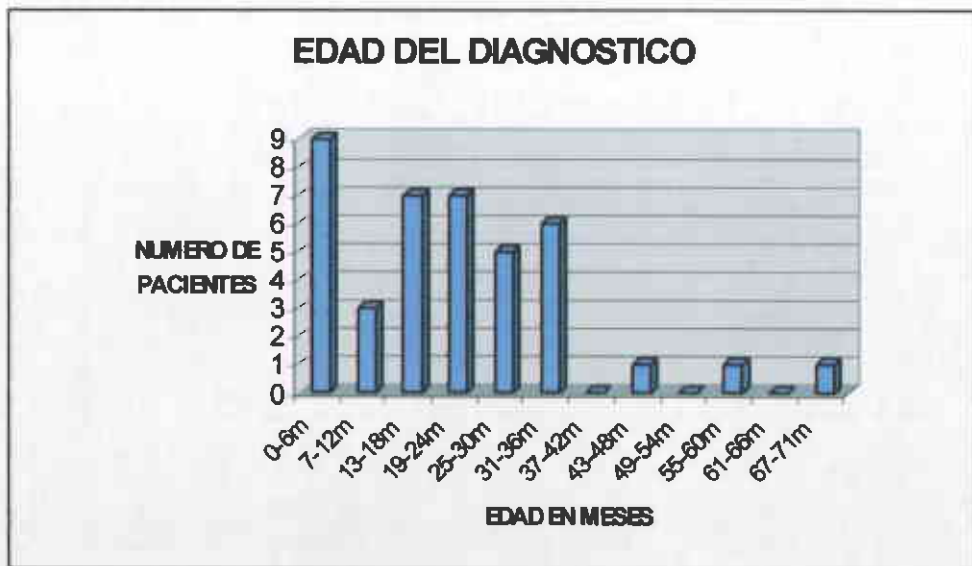


Gráfico 1

El sexo más afectado es el femenino con un 52%. En cuanto al ojo más afectado se encontró que 10 pacientes fueron bilaterales (25%) y 30 unilaterales (75%). De los bilaterales un caso se presentó como retinoblastoma trilateral. De los unilaterales se encontró un predominio del OI con un total de 23 ojos (76%), el OD se afectó en los restantes 7 (24%). (Gráfico 2)

**AFECTACION OCULAR DE LOS PACIENTES CON RETINOBLASTOMA ATENDIDOS EN LA UMAE HGCMR DE ENERO DE 1996 –JUNIO DE 2005**

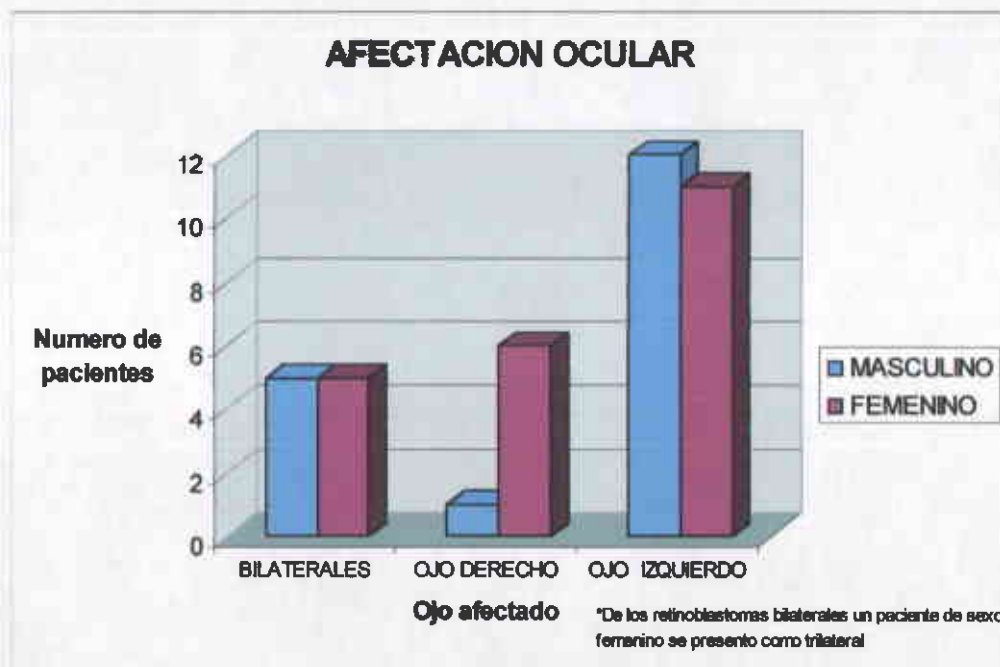


Gráfico 2

La forma de presentación en el 40% de los pacientes fue con solo una manifestación clínica, en el 42.5% se presentaron dos manifestaciones y en el 17.5% 3 o más. De estas manifestaciones la más frecuente fue la leucocoria encontrándose en el 90% de los pacientes, siguiendo en frecuencia glaucoma 32%, estrabismo con el 30%, inflamación en cámara anterior en 15%, hipema y proptosis en el 5% de los pacientes respectivamente. En el caso del paciente con retinoblastoma trilateral se presentó además como manifestación clínica déficit neurológico 2.5%. (Gráfico 3).

**MANIFESTACION CLINICAS PRESENTES EN LOS PACIENTES CON  
RETINOBLASTOMA ATENDIDOS EN LA UMAE HGCMR DE  
ENERO DE 1996 –JUNIO DE 2005**



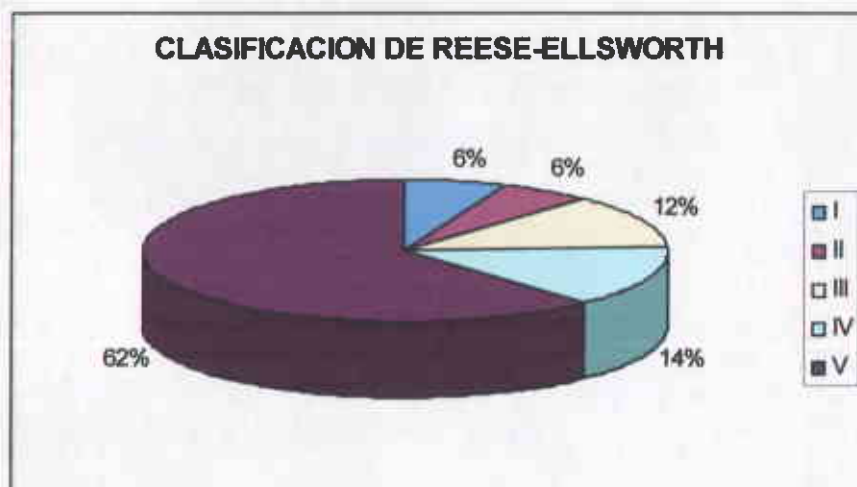
Gráfico 3

De los 40 pacientes 50 ojos se encontraban afectados, de los cuales, de acuerdo a la clasificación de Reese Ellsworth estadificándose en estadio I y II el 6% cada uno, el 12 % en estadio III, el 14% en estadio IV y el 62% en estadio V. (Tabla 1, gráfico 4)

CLASIFICACION DE REESE-ELLSWORTH			
		# DE OJOS	PORCENTAJE
I	a	3	6%
	b	0	
II	a	2	6%
	b	1	
III	a	3	12%
	b	3	
IV	a	1	14%
	b	6	
V	a	5	62%
	b	26	
<b>TOTAL</b>		<b>50</b>	<b>100%</b>

Tabla 1

**CLASIFICACION DE REESE ELLSWORTH EN PACIENTES CON  
RETINOBLASTOMA ATENDIDOS EN LA UMAE HGCMR  
DE ENERO DE 1996 –JUNIO DE 2005**



**Gráfico 4**

De los 50 ojos afectados, se enuclearon un total de 46 ojos de los cuales en uno de ellos se requirió excenteración por la extensión orbitaria. De los otros 4 ojos con retinoblastoma dos continúan en vigilancia, uno se encuentra pendiente de enucleación y de uno mas se desconoce estado actual pues el paciente, después de la enucleación del primer ojo, se traslado a otra ciudad. De los 46 ojos enucleado de acuerdo con el informe de patología la extensión intraocular del retinoblastoma se reportó como sigue: el 50% sin extensión a coroides ni nervio óptico, el 13% invasión únicamente a coroides, el 10.8% invasión a nervio óptico con borde libre de tumor, el 0% invasión a nervio óptico con borde quirúrgico con tumor, el 10.8% invasión a coroides y nervio óptico con borde libre y el 15.2% y a nervio óptico con borde quirúrgico con tumor. (Tabla 2, gráfico 5)

Extensión intraocular del tumor		
Extensión intraocular	Numero de pacientes	Porcentaje
Sin extensión	23	50%
Invasión coroides	6	13%
Invasión NO con borde libre de tumor	5	10.8%
Invasión NO con borde con tumor	0	0%
Invasión a coroides y NO con borde libre	5	10.8%
Invasión a coroides y NO con borde con tumor	7	15.2%

Tabla 2

**EXTENSION INTRAOCULAR DEL TUMOR EN PACIENTES CON  
RETINOBLASTOMA ATENDIDOS EN LA UMAE HGCMR  
DE ENERO DE 1996 –JUNIO DE 2005**

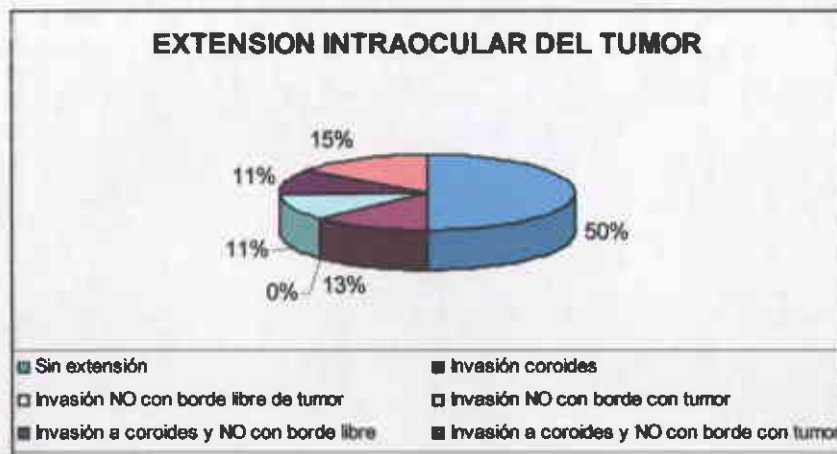


Gráfico 5

En cuanto a la estadificación histológica (St. Jude's stage) los ojos enucleados se clasificaron de la siguiente forma: el 13.04% se estadificó en grado I, el 63.04% en grado II, el 10.8% grado III y el 13.04 % en grado IV. (Tabla 3, gráfico 6).

CLASIFICACION HISTOLOGICA (ST. JUDE'S STAGE)			# DE OJOS	PORCENTAJE
I Limitada a la retina	a		2	13.04%
	b		2	
	c		2	
II Limitada al ojo	a		15	63.04%
	b		5	
	c		5	
	d		4	
	e		0	
III Limitada a la orbita	a		1	10.8%
	b		2	
	c		2	
IV Enfermedad metastásica	a		3	13.04%
	b		3	
	c		0	
TOTAL			46	100%

Tabla 3

**CLASIFICACION HISTOLOGICA (ST. JUDE'S STAGE) PACIENTES CON RETINOBLASTOMA ATENDIDOS EN LA UMAE HGCMR DE ENERO DE 1996 – JUNIO DE 2005**

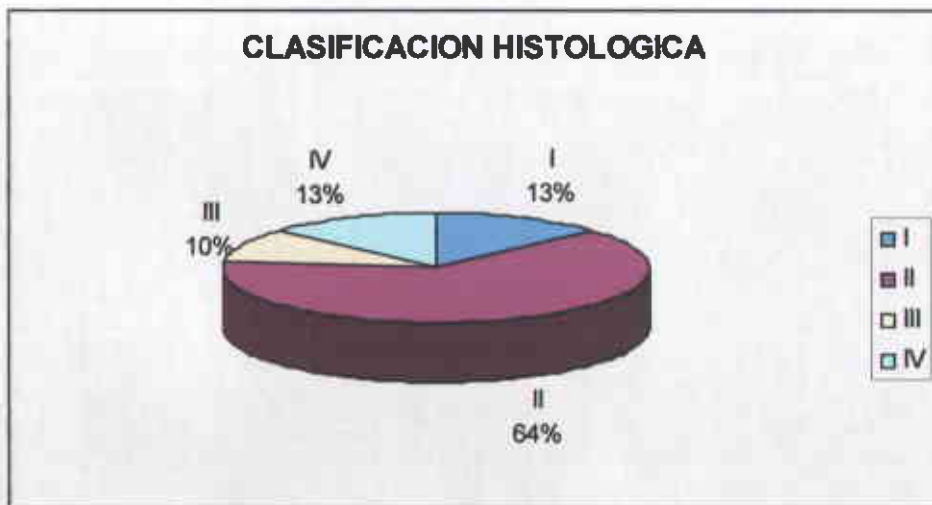


Gráfico 6



De acuerdo al patrón de crecimiento de los 46 ojos enucleados, 36 ( 78% ) corresponden a un patrón endofítico, 8 ( 17%) se reportaron con un patrón exofítico y 2 (5%) no se especifico patrón de crecimiento.

En los expedientes clínicos se encontraron el registro de los resultados de los estudios realizados al momento del diagnóstico, realizándose la serie ósea metastásica, ultrasonido abdominal y la punción lumbar en el 97.5% de los pacientes (39), encontrándose en estos solamente afectación en punción lumbar en un paciente (2.5%) reportándose con presencia de células malignas. El aspirado de medula ósea y el gammagrama óseo se realizó en el 95% de los pacientes (38) no encontrándose afectación medular y reportándose en 3 (7.5%) alguna alteración a nivel del gammagrama óseo.

El gammagrama hepatoesplénico se realizó al momento del diagnóstico en 28 pacientes (70%) no encontrándose afección a este nivel, mientras que el gammagrama cerebral al momento del diagnóstico se realizó en 29 pacientes (72.5%) encontrándose afección en solo un caso. (Tabla 4).

**ESTUDIOS DE EXTENSION REALIZADOS EN EL MOMENTO DE  
DIAGNOSTICO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA ATENDIDOS EN  
LA UMAE HGCMR DE ENERO DE 1996 –JUNIO DE 2005**

ESTUDIO DE EXTENSION REALIZADOS EN MOMENTO DE DIAGNOSTICO		Numero de pacientes	Porcentaje
SERIE OSEA METASTASICA	Sin afección	39	97.5%
	Con afección	0	0%
ULTRASONIDO ABDOMINAL	Sin afección	39	97.5%
	Con afección	0	0%
PUNCION LUMBAR	Sin afección	38	95%
	Con afección	1	2.5%
ASPIRADO DE MEDULA OSEA	Sin afección	38	95%
	Con afección	0	0%
GAMMAGRAMA OSEO	Sin afección	35	87.5%
	Con afección	3	7.5%
GAMMAGRAMA HEPATOESPLENICO	Sin afección	28	70%
	Con afección	0	0%
GAMMAGRAMA CEREBRAL	Sin afección	28	70%
	Con afección	1	2%

Tabla 4

Con los resultados de los estudios de extensión realizados en el momento del diagnóstico pudieron identificarse la presencia de metástasis en 3 casos ( 7.5%), uno de ellos con metástasis a SNC (línea media región supraselar) y hueso ( orbita), el otro con metástasis a hueso ( región orbicular izquierda con extensión a huesos propios de la nariz, escápula derecha), SNC ( mesencéfalo) y tejidos blandos periparotídeos (corroborado por biopsia) y el último con metástasis a hueso ( fémur derecho y articulación coxofemoral izquierda) De estos 3 casos los dos primeros se reportaron con invasión a coroides y a nervio óptico con borde quirúrgico con tumor y el último se reportó sin extensión a coroides ni nervio óptico. Los tres casos fueron retinoblastoma unilateral.

Los pacientes son vigilados de forma periódica con estudios de extensión para determinar la presencia de recaída tumoral, encontrándose **metástasis posterior al diagnóstico en 3 casos**. Uno de los pacientes presentó metástasis a SNC (región frontoparietal izquierda y hacia base del cráneo) 6 meses después del diagnóstico. El otro presentó metástasis al año del diagnóstico también a nivel de SNC (región frontal derecha y mesencéfalo) y el último dos años después del diagnóstico presentó metástasis a hueso (arco orbitario derecho y malar ipsilateral, lesión frontal derecha, tabla interna, externa y diploe), meninges (componente epidural) y metástasis ganglionar (corroborada por biopsia). En estos 3 pacientes con metástasis tardía la presentación fue bilateral teniendo lo siguiente en cuanto a extensión intraocular: el primer caso se reportó en OD sin extensión a coroides ni nervio óptico y OI con invasión a coroides y a nervio óptico con borde quirúrgico libre de tumor. En el segundo caso se reportó en OD sin extensión a coroides ni nervio óptico y en OI invasión únicamente a coroides y en el último caso se reportó en OD invasión únicamente a coroides y el OI invasión a coroides y a nervio óptico con borde quirúrgico libre de tumor.

Estos 6 casos con metástasis representan el 15% de los pacientes estudiados, presentándose en 2 casos (5%) solamente afectación metastásica en un sitio, ambos a nivel de SNC, en 2 casos a 2 sitios (5%) en uno de ellos a SNC y hueso a nivel de orbita y el otro a nivel de hueso a nivel de fémur derecho y en articulación coxofemoral izquierda y los dos últimos casos con afectación de 3 o más sitios: el primero a nivel de SNC, hueso a nivel de región orbicular izquierda con extensión a huesos propios de la nariz y escápula derecha y tejidos blandos periparotídeos y el otro a nivel de hueso afectando arco orbitario derecho, malar derecho y lesión frontal derecha (tabla interna, externa y diploe) así como otros sitios: meninges y a nivel ganglionar. (Tabla 5)

Se presentó además un caso de neoplasia secundaria la cual se reportó a los 5 años de diagnóstico, siendo ésta un osteosarcoma.

**RELACION DE METASTASIS CON LA EXTENSION INTRAOCULAR DEL  
RETINOBLASTOMA EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA UMAE HGCMR  
DE ENERO DE 1996 –JUNIO DE 2005**

Extensión intraocular del retinoblastoma	METASTASIS		SIN METASTASIS
	AL DIAGNOSTICO	TARDIAS	
Sin extensión a coroides ni NO	1	0	22
Invasión únicamente a coroides	0	1	5
Invasión únicamente a nervio óptico con borde quirúrgico libre de tumor	0	0	3
Invasión a coroides y NO con borde quirúrgico libre de tumor	0	2	3
Invasión a coroides y NO con borde quirúrgico con tumor	2	0	4
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>34</b>

\* En los pacientes con retinoblastoma bilateral se considero el ojo con mayor afectación

Tabla 5

## DISCUSION

En el presente estudio se revisaron 41 expedientes de un total de 69 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma identificados en el periodo comprendido de enero de 1996 a junio del 2005, esto debido probablemente a que los pacientes son dados de alta del servicio de oncología al cumplir los 5 años de seguimiento sin recidiva tumoral y aunque en el servicio de oftalmología se siguen revisando de forma periódica hasta los 16 años, muchos pacientes dejan de asistir a su cita oftalmológica al ser dados de alta de oncología. De estos 41 expedientes, uno no cumplía con los criterios de inclusión, siendo la muestra total de 40 pacientes.

De acuerdo con nuestros resultados se pudo determinar que como se refiere en la literatura el retinoblastoma es un tumor intraocular que se presenta con mayor frecuencia en preescolares, encontrándose en este estudio antes de los 5 años de edad en un 97.5% de los casos<sup>6</sup>. De acuerdo con el reporte del Grupo Mexicano de Retinoblastoma la edad media de diagnóstico es 27 meses, en este estudio la edad media del diagnóstico fue a los 20 meses<sup>28</sup>, pudiendo considerarse un diagnóstico mas temprano con respecto a la literatura, sin embargo al tratarse de una serie corta y con presencia de edades extremas debe tomarse en cuenta la moda en la que se diagnostica, la cual la encontramos en 36 meses ( 3 años ) y la mediana de 19 meses lo que nos indicaría una diagnóstico en edades variables. No existe una predilección por sexo encontrándose una diferencia mínima del 52% del sexo femenino con respecto al masculino<sup>12</sup>. Su forma de presentación más frecuente es la unilateral encontrándose en este caso en el 75% de los pacientes, y aunque se menciona no existe predilección por ojo afectado<sup>12</sup>, en este estudio se encontró una afectación mayor del OI, con el 76% de los ojos con afección unilateral .

Al igual que en otros estudios realizados la manifestación clínica que se encontró con mayor frecuencia es la leucocoria<sup>1,2,7,8</sup>, encontrándose en segundo lugar el glaucoma a diferencia de lo que se refiere en la literatura en la que la otra manifestación clínica en orden de frecuencia es el estrabismo, en menor proporción encontramos inflamación ocular, proptosis e hipema.

De acuerdo a la clasificación de Reese-Ellsworth en la literatura se menciona que el 90% de los pacientes presenta enfermedad categorizada en el grupo V, lo cual se relaciona con nuestros resultados en los que a la mayor parte de los pacientes, aunque en menor grado (62%) los encontramos clasificados en este grupo.<sup>7</sup>

Con respecto a la estadificación histológica (St. Jude's stage)<sup>7</sup>, al igual que en otros estudios el tumor se encuentra limitado al ojo en la mayor parte de los pacientes (76%) clasificándose en estadios I y II.<sup>7</sup>

En este estudio se observó que a la mayor parte de los pacientes se les realizan estudios de extensión de forma rutinaria. En la literatura se recomienda evitar punción lumbar y aspirado de médula ósea por ser estudios invasivos ya que la presencia de la enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico es rara<sup>18,19</sup>. En los estudios realizados en los que se estima el desarrollo de enfermedad metastásica se ha encontrado que esta se reporta en menos del 10% de los pacientes afectados<sup>18,20</sup>. En esta revisión se encontró discretamente mas elevada presentándose en el 15% de los pacientes estudiados, sin embargo hay que considerar que no se logró revisar el total de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma del periodo de estudio valorado, pudiendo sobreestimar esta cifra, ya que al tener enfermedad metastásica es mas factible que los expedientes de estos pacientes se encuentren en archivo clínico a diferencia de los que no la presentaban, pues como ya se había mencionado a los 5 años de seguimiento sin recidiva tumoral los pacientes son

datos de alta y por lo tanto estos expedientes pasan al archivo inactivo, siendo mas difícil su localización.

Los sitios mas frecuente de metástasis fueron el SNC y hueso<sup>16,18,23</sup>, presentándose ambos en 66% de estos pacientes. Dentro de la afectación ósea el sitio afectado de forma mas frecuente fue a nivel de la orbita y huesos craneales, presentándose a este nivel en el 75% de los casos y en el 25% restante la afectación se presento a nivel de huesos largos. El 33 % de los pacientes presento afectación metastásica a otro nivel siendo estos sitios, tejido blando periparotideo, meninges y a nivel ganglionar. No se reporto ningún caso con presencia de enfermedad metastásica a vísceras.

De acuerdo a algunos estudios se considera que el involucro del nervio óptico y la afectación coroidea puede constituir un factor de riesgo para la presencia de metástasis<sup>6,16,21,22</sup>, en este caso se encontró efectivamente un mayor numero de pacientes con metástasis en los que presentaban invasión a coroides y nervio óptico. No hubo casos de invasión de nervio óptico aislado que tuvieran metástasis.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico del retinoblastoma se realiza con mayor frecuencia en estadios avanzados, lo que condiciona un peor pronóstico para la conservación del órgano. Este diagnóstico tardío conlleva a necesidad de otras medidas terapéuticas (quimioterapia y/o radioterapia) que afectan la calidad de vida.

La presencia de metástasis tanto de forma inicial como tardía también modifica el tipo y tiempo de tratamiento requerido. En el presente estudio se encontró que efectivamente, parece haber una asociación entre el tener invasión a coroides y nervio óptico y presentar metástasis. No se encontró invasión a nervio óptico de forma aislada. Este conocimiento nos permitiría evitar la toma de estudios invasivos como aspirado de médula ósea y punción lumbar en los pacientes en cuyo reporte de patología no se anote invasión a coroides. Esta información refuerza la teoría de la extensión por vía hematógena del tumor. El que la mayoría de las metástasis fueran a SNC y de las óseas, a huesos de orbita, refuerza la teoría de extensión directa a sitios cercanos.

Por otro lado, un diagnóstico más temprano permitiría la conservación del órgano así como una mejor sobrevida, por lo que difundir entre los neonatólogos y pediatras los signos diagnósticos iniciales (tales como la leuocoria y el estrabismo) para su pronto envío con el oftalmólogo sería de gran importancia.

La detección de retinoblastoma en estadios más tempranos disminuiría la necesidad de realizar estudios de extensión al momento del diagnóstico por la poca probabilidad de presentar metástasis, disminuyendo así costos y traumatismo para el paciente al evitar los estudios invasivos.



De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología, el retinoblastoma es la neoplasia sólida mas frecuente después de los tumores del SNC, sin embargo no existe información precisa sobre la frecuencia de la enfermedad ni normas de tratamiento nacionales que aseguren la adecuada atención de los pacientes afectados por esta enfermedad, de ahí la necesidad de realizar estudios epidemiológicos que nos permitan identificar su forma de comportamiento en nuestro medio y con esto poder implementar las medidas terapéuticas necesarias para su control.

La implementación de programas nacionales o institucionales que contemplen el registro, atención médica, vigilancia, prevención, y el desarrollo de más y mejor investigación (epidemiológica, clínica y básica), se convierte en una necesidad para poder realizar el diagnóstico lo más temprano posible y con esto poder iniciar un tratamiento oportuno y en su medida eficaz.



## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Boxrud C.A. and La-Ongsri Atchaneeyasakul. Retinoblastoma. En: Duane's, (ed): Clinical Ophthalmology on CD-ROM. Lippincot, Philadelphia. 2003. Vol 3, Chap. 35: 1-35.
- <sup>2</sup> Huerta F. Retinoblastoma. Rev Mex Oftalmol. 1999; 69(2): 69-73.
- <sup>3</sup> Donaldson SS, Egbert PR, Lee WH: Retinoblastoma. En: Pizzo P.A. Poplack DG: Principles and Practice Oncology. Philadelphia. JB Lippincot, 2a ed., 1993.
- <sup>4</sup> Leal-Leal C., Flores-Rojo M, et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. Br J Ophthalmol 2004; 88: 1074-1077.
- <sup>5</sup> Amozorrutia-Alegria V, Bravo-Ortiz JC, Vazquez Viveros J, Campos-Campos L, et al. Epidemiological characteristics of retinoblastoma in children attending the Mexican Social Security Institute in Mexico City, 1990-94. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2002; 16(4):370-374.
- <sup>6</sup> Shields, CL, Shields JA, Shah P. Retinoblastoma in older children. Ophthalmology. 1991; 98 (3): 395-399.
- <sup>7</sup> Murphree AL, Munier FL. Retinoblastoma. En Ryan SJ. Retina on CD-ROM. Mosby. 1994 Vol 1. Chap. 27.
- <sup>8</sup> Nieto Torres A. Estado Actual y Sobrevida de Pacientes con Retinoblastoma en niños en el Hospital General del Centro Medico La Raza. TESIS IMSS 2003
- <sup>9</sup> Baalmer A, Munier F. Leucocoria in child: emergency and challenge. Cancer. 1999; 86(1): 3-5.
- <sup>10</sup> Shields, CL, Meadows A, Shields JA. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. Retina. 2004; 24: 849-862.
- <sup>11</sup> Greenberg RS, Shuster JL. Epidemiology of cancer in children. Epidemiology Rev 1985; 7: 22-48.
- <sup>12</sup> Abramson DH, Facs, Scheffer AC. Update on retinoblastoma. Retina, The journal of retinal and vitreous disease. 2004; 24(6) 828-848.
- <sup>13</sup> Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in retinoblastoma. Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2000; 37 (3): 134-141.
- <sup>14</sup> Finger PT, Harbour W, Zeynel AK. Risk Factors for metastasis in retinoblastoma. Survey of Ophthalmology. 2002; 47 (1):1-16.
- <sup>15</sup> Wong FL, Boice JD, et al. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk. JAMA: Journal of the American Medical Association. 1997; 278 (15): 1262-1267.
- <sup>16</sup> Wang AG, Hsu WM, Hsia WW et al. Clinicopathologic Factors Related to Metastasis in Retinoblastoma. Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2001; 38(3):166-171.
- <sup>17</sup> Rodriguez C, Wilson MW, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma. Ophthalmology 2003; 110:1237-1240.
- <sup>18</sup> Karcioglu ZA, Al-Mesfer SA, Abboud E, et al. Workup for metastatic retinoblastoma. Ophthalmology. 1997; 104: 307-312.
- <sup>19</sup> Mohny BG, Robertson DM. Ancillary testing for metastasis in patients with newly diagnosed retinoblastoma. Am J Ophthalmol. 1994; 118: 707-711.
- <sup>20</sup> Messmer MD, Heinrich T, et al. Risk factors for metastases in Patients with Retinoblastoma. Ophthalmology. 1991; 98:136-141
- <sup>21</sup> Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate Analysis of Risk Factors for Metastasis in Retinoblastoma Treated by Enucleation. Ophthalmology. 1987; 94:371-377.
- <sup>22</sup> Shield CL, Shield JA, Bæz K. Optic Nerve invasion of retinoblastoma. Cancer. 1994; 73: 692-698.
- <sup>23</sup> MacKay CJ, Abramson DH, Ellsworth RM. Metastatic Patterns of Retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 1984; 102: 391-394.
- <sup>24</sup> Moshfeghi DM, Wilson MW, et al. Retinoblastoma metastatic to the ovary in a patient with Waardenburg Syndrome. American Journal of Ophthalmology. 13 (5) 716-718. 2002.
- <sup>25</sup> Dudgeon J. Retinoblastoma – trends in conservative management. Br J Ophthalmology 1995(79)104.

---

<sup>26</sup> Vázquez Viveros J. Epidemiología del retinoblastoma en pacientes pediátricos del Hospital General Centro Medico La Raza. TESIS IMSS. 1999.

<sup>27</sup> Salgado Aguilar G. Incidencia y sobrevida en pacientes con retinoblastoma tratados en el Hospital “Centro Medico La Raza” análisis retrospectivo 1990-1994. TESIS IMSS 1995.

<sup>28</sup> Leal-Leal C. Informe de la primera reunión del grupo mexicano de Retinoblastoma. Acta Pediátrica de México; 2003; 24 (5): 332-335.