



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Evolución y pronóstico de pacientes pediátricos con retinoblastoma ocular con nervio óptico positivo al corte; 10 años de experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría, 2002- 2012.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA

EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. ANA PAMELA ALVA JIMENEZ

TUTOR:

DR CARLOS ALEJANDRO LEAL LEAL

México, D.F 2015





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
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



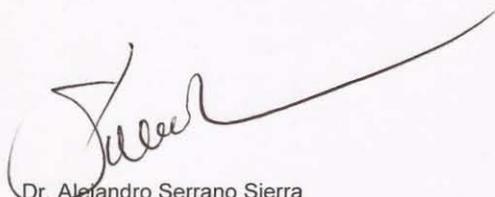
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

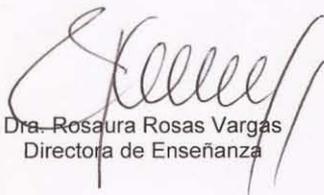
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Evolución y pronóstico de pacientes pediátricos con Retinoblastoma ocular con nervio óptico positivo al corte; 10 años de experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría, 2002-2012



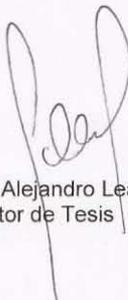
Dr. Alejandro Serrano Sierra
Profesor Titular del Curso de Especialización en Pediatría



Dra. Rosaura Rosas Vargas
Directora de Enseñanza



Dr. Manuel Enrique Flores Landero
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Carlos Alejandro Leal Leal
Tutor de Tesis

DEDICATORIA

A mi esposo

A mis padres Ana y Juan

Por su apoyo incondicional

GRACIAS

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO	
I.1 ANTECEDENTES	5
I.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
I.3 JUSTIFICACIÓN	12
I.4 OBJETIVOS	13
II. MATERIAL Y MÉTODOS	14
III. RESULTADOS	18
IV. DISCUSION	20
V. CONCLUSION	22
VI. BIBLIOGRAFÍA	23

I. MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

Definición

El retinoblastoma (RTB) es un tumor maligno derivado del neuroectodermo, se origina en la retina de uno o ambos ojos, ya sea en sitio único o en múltiples focos (1).

Epidemiología

Es el tumor intraocular más común en la infancia, ocurriendo aproximadamente en 1 de cada 15,000-16,600 nacidos vivos en los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU) y en el Norte de Europa (1). En México no existen datos precisos sobre la incidencia de la enfermedad. Se ha reportado que en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) es la neoplasia sólida más frecuente en los ingresos al departamento de oncología, ocupando el segundo lugar de todas las enfermedades malignas que se atienden en dicho Instituto. El Grupo Mexicano de Retinoblastoma (RtbMex) realizó un primer estudio nacional de la frecuencia de RTB; encontrado 90 casos nuevos al año en un periodo de estudio de 5 años. (2) La edad de presentación varía entre los primeros días de vida y los 40 meses de edad, con una media de 30 meses, presentándose aproximadamente el 95% antes de los 5 años de edad. La incidencia es similar en hombres y mujeres. En los casos bilaterales, puede presentarse de forma sincrónica o hasta con una diferencia de 24 meses en el segundo ojo (metacrónica), siendo esta la misma enfermedad y no una progresión o metástasis del ojo afectado inicialmente. (1, 3, 4,5). En la serie de casos del INP el 27% corresponde a casos bilaterales y el 73% a unilaterales. (1,4).

Fisiopatología

Aproximadamente 20-25% de los casos de retinoblastoma son bilaterales, los cuales siempre son hereditarios, mientras que de los unilaterales únicamente se hereda el 15%. Las formas hereditarias se han asociado con alto riesgo a desarrollar segundas neoplasias, dentro de las que podemos encontrar el sarcoma osteogénico, sarcomas de tejidos blandos y melanoma maligno. (5-11). La forma hereditaria del RTB requiere de una mutación germinal que puede ser familiar o esporádica. Los pacientes con la forma no heredada presentan mutaciones somáticas nuevas en una célula retiniana de la cual el tumor emerge (12). El RTB usualmente es causado por la inactivación de ambos alelos del gene del retinoblastoma (RB1) que se encuentra en la región q14 del cromosoma 13 (13q14) que actúa como supresor tumoral, inhibiendo el paso de las células

anormales a la fase de síntesis (13, 14, 15,16). La teoría de los 2 golpes propuesta por Knudson explica que en la forma hereditaria la mutación del gen RB1 proviene de las células germinales por lo que se encuentra presente en todas las células del individuo; estando predispuestos a desarrollar enfermedad bilateral, multifocal y otras neoplasias; y existe un segundo "golpe" en algún momento del desarrollo de las células, en los retinoblastos. En cambio, en la forma no hereditaria los dos "golpes" ocurren durante el desarrollo del tejido retiniano, siendo ambas mutaciones somáticas (1, 17,18).

Cuadro clínico

El cuadro clínico va a depender del estadio en el que se encuentre. La leucocoria es el hallazgo más común, también se puede encontrar estrabismo, visión baja, inflamación ocular; otras presentaciones más raras incluyen: heterocromía del iris, hemorragia vítrea, hifema, glaucoma, anisocoria, celulitis orbital, proptosis, dolor ocular. En la serie del INP casi el 10% es diagnosticado en estadio metastásico. El sitio más común de metástasis es el sistema nervioso central (SNC), por invasión directa, también existe diseminación hematógena al pulmón, hígado; y diseminación linfática si el tumor se disemina anteriormente a la conjuntiva y párpados, o se extiende a tejidos extraoculares. (1, 19, 20, 21, 22). En cuanto al patrón de crecimiento éste puede ser exofítico, endofítico, mixto o infiltrativo difuso.

Diagnóstico

El diagnóstico del RTB es clínico, por lo cual la exploración del reflejo rojo es vital en la exploración física del niño. (23) El examen bajo anestesia con oftalmoscopio indirecto con la pupila dilatada permite una visualización de la retina más completa. El uso de estudios de gabinete es más para la estadificación y búsqueda de metástasis, que para el diagnóstico de la enfermedad. El ultrasonido ocular y la tomografía computarizada pueden demostrar calcificaciones intratumorales. La resonancia magnética es la mejor técnica para descartar la afectación del nervio óptico (24). Se debe realizar diagnóstico diferencial de leucocoria, pero cabe señalar que de todas las causas de leucocoria, el RTB es la más común. Dichas entidades a descartar son: catarata, enfermedad de Coats, persistencia de la vasculatura fetal, toxocariasis, retinopatía del prematuro, hemorragia del vítreo entre otras (1,25).

Clasificación

Clasificación Internacional de retinoblastoma del 2003

TABLA No. 1

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE RETINOBLASTOMA

Categoría	
A	Tumor <3 mm de grosor o dimensión basal
B	Tumor >3mm que esté localizado a menos de 3 mm de la fovea o que presente líquido subretiniano de menos de 3mm de diámetro a partir del margen del tumor.
C	Retinoblastoma con siembras C1: Retinoblastoma con siembras subretinianas a menos de 3 mm C2: Retinoblastoma con siembras vítreas a menos de 3 mm C3: Retinoblastoma con siembras vítreas y subretinianas a menos de 3mm
D	Retinoblastoma con siembras difusas D1: Retinoblastoma con siembras subretinianas a más de 3 mm D2: Retinoblastoma con siembras vítreas a más de 3 mm D3: Retinoblastoma con siembras vítreas y subretinianas a más de 3mm
E	Retinoblastoma extenso que ocupa más de 50% de la cavidad ocular. Puede acompañarse de desprendimiento de retina, glaucoma, hemorragia vítrea o hipopion (hemorragia de la cámara anterior).

Existe la clasificación para tumores intraoculares de Reese-Ellsworth la cual ha mostrado tener significado para el pronóstico de la vista y control de enfermedad local cuando la cirugía o radiación externa son la base del tratamiento para retinoblastoma

Grupo I: Muy favorable para el mantenimiento de la vista

1. Tumor solitario, menor de 4 diámetros de disco, en o detrás del ecuador.
2. Múltiples tumores, no mayores a 4 diámetros de disco, en todo o detrás del Ecuador.

Grupo II: Favorable para el mantenimiento de la vista

1. Tumor solitario, 4 a 10 diámetros de disco en o detrás del Ecuador.
2. Múltiples tumores, 4 a 10 diámetros de discos detrás del ecuador.

Grupo III: Posible mantenimiento de la vista

1. Cualquier lesión anterior al ecuador
2. Tumor solitario, mayor a 10 diámetros de discos detrás del Ecuador.

Grupo IV: Desfavorable para el mantenimiento de la vista

1. Múltiples tumores, algunos mayores de 10 diámetros de disco
2. Cualquier lesión que se extienda anteriormente a la ora serrata

Grupo V: Muy desfavorable para el pronóstico de la vista

1. Tumores masivos que involucren más de la mitad de la retina
2. Siembras vítreas

Tratamiento

Existe una gran gama de opciones terapéuticas para el retinoblastoma, las cuales dependerán del pronóstico visual, tamaño tumoral, localización, edad del paciente y la presencia o no de siembras en el vítreo o subretinianas. El objetivo principal es la curación; el secundario es la conservación de la visión (24). Una de las opciones terapéuticas es la enucleación la cual está indicada en tumores que ocupen más del 50% del volumen del globo ocular sin visión, ojos dolorosos y tumores que se extiendan al nervio óptico. Para prevenir la enfermedad metastásica se usa la quimioterapia adyuvante o braquiterapia después de la enucleación en pacientes de alto riesgo. Dichos pacientes deben de mantenerse en vigilancia dentro de los primeros 5 años posteriores a la cirugía para monitorizar recaídas a órbita. (20, 27, 28, 29, 30)

La radioterapia externa debe ser considerada en pacientes con enfermedad orbitaria posterior a la enucleación; en la actualidad no es una modalidad terapéutica indicada para el rescate ocular. Cabe mencionar la importancia del riesgo de inducir segundas neoplasias con ese tipo de tratamiento, las cuales se observan en la forma hereditaria; sin embargo el 50% de los pacientes con mutaciones germinales del Rb1 tendrán una segunda neoplasia en sitios radiados o no radiados a menos de 20 años de iniciado el tumor (31)

Existen también otras complicaciones de la radioterapia como los son el daño a la retina, al nervio óptico, glándula lagrimal y cristalino, pérdida de pestañas e

hipoplasia facial por afección ósea en la órbita; así como riesgo de segundas neoplasias como tumores cerebrales, de las cavidades nasales y del ojo y la órbita (24).

Las placas radioactivas subconjuntivales de I-125 son una forma de braquiterapia en la cual el implante radioactivo se coloca en la esclerótica sobre la zona del tumor, para así radiar el área enferma. Este tipo de tratamiento puede ser usado como tratamiento primario o adyuvante a la cirugía. La dosis utilizada es de 40 a 45 Gys y está indicado en lesiones menores de 16mm de base y 8mm de grosor. Cuando su uso es el indicado se han descrito controles del tumores de hasta un 90%, con excelente pronóstico visual. Cabe la pena mencionar que en México ningún grupo de atención sanitaria la lleva a cabo. (1)

El tratamiento con fotocoagulación con láser se utiliza en enfermedad primaria con dimensiones menores a 4.5mm de base, profundidad menor a 2.5mm sin evidencias de siembras vítreas, usando un láser con argón o con un arco de fotocoagulación con xenón. EL tratamiento va dirigido a coagular los vasos que nutren la zona afectada. Las complicaciones secundarias al tratamiento son el desprendimiento de la retina y la fibrosis secundaria. Ofrece un 70% de control de la enfermedad. (1)

La crioterapia es utilizada para lesiones periféricas menor a 3.5mm de base, con profundidad menor a 2mm o en la enfermedad ecuatorial. Se lleva a cabo congelando la lesión en sesiones mensuales. La principal complicación es el desprendimiento de retina y está contraindicada esta modalidad de tratamiento cuando existen siembras vítreas. (1)

La termoterapia utiliza radiación infrarroja al aplicar calor directamente en el tumor. La temperatura ideal es entre los 45°C y los 60°C. Se puede usar para tumores pequeños con un diámetro menor de 3mm sin siembras vítreas o subretinianas. En un estudio de 91 tumores, el 92% de los tumores menores de 1.5mm de diámetro fueron controlados con termoterapia. (32). Aunado a esta modalidad, se puede añadir quimioterapia, como el carboplatino y sus análogos, creando con calor un incremento de la absorción de la quimioterapia por las células malignas, administrando la termoterapia y la quimioterapia con horas de diferencia (1,33). En un estudio de 188 retinoblastomas, se logró el control del tumor en el 86% de los casos con esta modalidad de terapia.

Al ser el RTB es un tumor quimiosensible, los agentes más activos son el Carboplatino en combinación con Etopósido, y Topotecán y Vincristina como fármaco de segunda línea. Otros agentes activos incluyen Ciclofosfamida, e Ifosfamida. La respuesta depende básicamente del tamaño del tumor más que la combinación de fármacos utilizados. Las indicaciones para la quimioterapia incluyen: 1- Salvamento de la visión y evitar la radioterapia en pacientes con enfermedad bilateral, 2- Reducción del tamaño tumoral en enfermedad unilateral, buena visión y tumor que es muy grande para terapia local aislada, 3- Enfermedad

metastásica, 4- Retinoblastoma trilateral y 5- Factores de riesgo identificados posterior a la enucleación (invasión a coroides o involucro postlaminar del nervio óptico). La quimioterapia ha mostrado ser efectiva en eliminar la necesidad de radioterapia y enucleación en los grupos I-III de la clasificación de Reese-Ellsworth, mientras que ha sido demostrado que es menos efectiva para tratar ojos del grupo IV o V. Los efectos adversos de la quimioterapia incluyen mielosupresión, ototoxicidad, toxicidad renal y riesgo de segundas neoplasias (33)

Pronóstico

En EE.UU. aproximadamente se cura el 95% de los casos debido a que la extensión extraocular es muy poco frecuente. Se deben de realizar exploraciones oftalmológicas hasta los 6 años de edad para detectar nuevas lesiones (33). Los pacientes que desarrollan metástasis y/o recaída lo harán usualmente dentro del primer año de diagnóstico, un paciente que se mantiene libre de recurrencia por 5 años se considera curado (36). El pronóstico para pacientes con enfermedad metastásica es pobre (24), en la mayoría de los reportes las tasas de sobrevivencia de 12 a 18 meses con metástasis hematológicas es aproximadamente del 50%.(37, 38, 39, 40).

Los factores de mal pronóstico son afección al nervio óptico, afección coroidal focal o difusa, invasión orbitaria, retraso en el diagnóstico de más de 6 meses; siendo la afección al nervio óptico al corte la más aceptada por todos los investigadores. Muchos autores recomiendan terapia adyuvante para estos pacientes con factores de riesgo histopatológicos para prevenir recaída extraocular. (41).

En cambio la localización del tumor en zonas extra fóvea, los tumores pequeños y sin siembras son de pronóstico favorable para la preservación del ojo afectado. (2)

Los pacientes con mutaciones de RB1 en la línea germinal tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar segundas neoplasias, específicamente osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, leucemia mielobástica y melanomas malignos. (24)

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La invasión al nervio óptico al corte quirúrgico es el factor de riesgo más importante para el pronóstico vital en el Retinoblastoma.

A la fecha existe muy poca información en la literatura internacional y nacional sobre el tipo de tratamiento ideal en los pacientes con Retinoblastoma ocular y nervio óptico positivo al corte. Tradicionalmente son tratados como estadios orbitarios empleando radioterapia a la órbita, sin embargo el pronóstico es incierto dado que no se trata de invasión orbitaria propiamente. Dado que el Instituto Nacional de Pediatría es centro de referencia y concentración a nivel latinoamericano en retinoblastoma este estudio pretende responder las siguientes preguntas de investigación:

¿Qué tipo de tratamiento han recibido los pacientes con retinoblastoma enucleado con nervio óptico positivo al corte y cuál es su evolución y pronóstico en el Instituto Nacional de Pediatría durante los últimos 10 años?

1.3. JUSTIFICACIÓN

En México el diagnóstico de retinoblastoma se realiza tardíamente ya que no existe la sospecha clínica en el médico de primer contacto con el paciente pediátrico, resultando una enfermedad avanzada al diagnóstico, lo cual es un reto para el tratamiento. En nuestro país no existe un estudio que reporte el tipo de tratamiento que reciben los pacientes con Retinoblastoma ocular, sin involucro extra orbitario y nervio óptico positivo al corte, ni cuál es su pronóstico. Dicha determinación es posible realizarla en el Instituto Nacional de Pediatría ya que esta institución cuenta con los recursos materiales y humanos.

1.4 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir la evolución y pronóstico de los pacientes con Retinoblastoma ocular con nervio óptico positivo al corte en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 10 años, de 2002 a 2012

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir la sobrevida de los pacientes con retinoblastoma con nervio óptico positivo al corte tratados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2002-2012

Describir el tipo de tratamiento que recibieron los pacientes con retinoblastoma enucleado con nervio óptico positivo al corte en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2002 a 2012.

Describir la evolución de los pacientes con Retinoblastoma ocular con nervio óptico positivo al corte, tratados con o sin radioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría de 2002 a 2012

II. MATERIAL Y MÉTODOS

A. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACION

Estudio transversal, descriptivo y retrospectivo.

B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con Retinoblastoma ocular, enucleado, con nervio óptico positivo al corte, diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 enero 2002 al 31 de diciembre 2012

C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes no enucleados
- Pacientes con retinoblastoma enucleado con reporte de patología incompleto o no concluyente.
- Pacientes con Retinoblastoma orbitario y/o metastásico.

D. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expedientes con información incompleta para este estudio.

E. PROCEDIMIENTO

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma del Instituto Nacional de Pediatría en el período de tiempo de 2002 al 2012. Las variables analizadas fueron edad al diagnóstico, sexo, lateralidad, manifestaciones clínicas, tipo y número de ciclos de quimioterapia y uso de radioterapia. Se analizó la sobrevida global por esquemas de tratamiento mediante curvas de Kaplan-Meier usando el software IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

F. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Tipo	Escala de Medición
Edad	Numérica Continua	Meses
Género	Nominal Dicotómica	1.- Masculino 2.- Femenino
Manifestaciones Clínicas	Nominal Politómica	1.-Leucocoria 2.-Estrabismo 3.-Proptosis 4.-Dolor ocular
Enucleación	Nominal Dicotómica	Si No
Lateralidad	Nominal Dicotómica	1.- Unilateral 2.- Bilateral

Radioterapia a la órbita	Nominal Dicotómica	1.- Si 2.- No
Quimioterapia	Nominal Dicotómica	1.- Si 2.- No
Tipo de quimioterapia	Nominal Politémica	1. ICE 2. CBP 3. CBP/VP16 4. CFM 5. CBP/VP16/VCR 6. ICE/TEMOZOLAMIDA 7. VCR/CBP/CFM 8. CBP/CFM/VP16
Cuántos ciclos de quimioterapia	Numérica Discreta	Número de ciclos

Nervio óptico positivo al corte	Nominal Dicotómica	1.- Si 2.- No
Supervivencia	Numérica Continua	Meses

Variable de desenlace: Supervivencia en meses en pacientes que recibieron radioterapia versus quienes no recibieron radioterapia.

III. Resultados

Se revisaron un total de 288 expedientes de pacientes diagnosticados con retinoblastoma en el Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido del 1 de enero de 2002 al 31 de diciembre de 2012, se excluyeron 252 casos que no cumplían con los criterios de inclusión, para obtener una muestra final de 36 casos en estadio ocular con nervio óptico positivo al corte sin involucro de tejido orbitario.

De los 36 casos, 21 fueron del sexo masculino, para una relación Masculino/Femenino de 1.4:1. En lo que respecta a la lateralidad 28 casos tenían enfermedad unilateral, (77.8%); el 33.3% de ellos en el ojo derecho y el 44.4% en el ojo izquierdo; y 8 pacientes presentaron enfermedad bilateral (22.2%).

En cuanto al primer signo o síntoma de la enfermedad 31 pacientes presentaron leucocoria (86.1%), 2 presentaron hiperemia conjuntival (5.6%), estrabismo en 2 casos (5.6%) y fosfenos solo un caso representando el 2.8% del total.

La edad media al diagnóstico fue de 31.3 meses con una desviación estándar de 22.89 meses y varianza de 524. Tuvimos un paciente diagnosticado a los 11 años y medio, quien tuvo como primer síntoma fosfenos.

En cuanto al tratamiento administrado para los 36 casos, el 100% recibieron quimioterapia, 80.6% de ellos más de 4 ciclos. El esquema ICE se empleó en, 44.4% (n=16) de los pacientes, seguido de CBP/VP16/VCR en un 19.4% (n=7) y 4 casos recibieron Carboplatino y Etopósido (11.1%). (Gráfico 1)

Con lo que respecta a la administración de radioterapia 23 pacientes fueron tratados con esta modalidad (63.9%) y en 13 pacientes se evitó (36.1%)

Los resultados obtenidos para estatus a la última visita fueron 17 pacientes (47.2%) vivos sin actividad tumoral, 10 pacientes (27.8%) vivos con actividad tumoral y 9 pacientes (25%) fallecieron por actividad de retinoblastoma. Para una supervivencia global de 75.9%.

Se evaluó la supervivencia global mediante curvas de Kaplan-Meier. El 70% de los pacientes que no recibieron radioterapia se encuentran vivos a 150 meses de seguimiento, mientras que solo el 30% de quienes si recibieron radioterapia sobrevivieron en el mismo periodo de tiempo. (Gráfico 2)

Grafico 1
Esquemas de quimioterapia aplicados

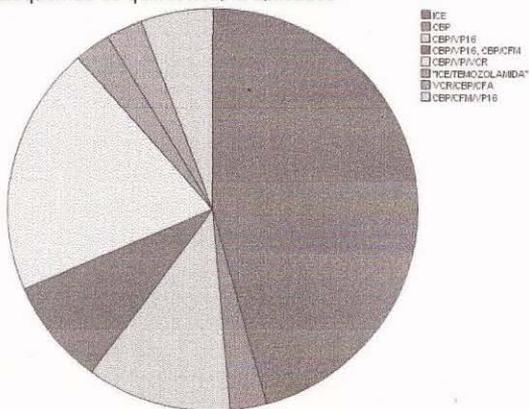
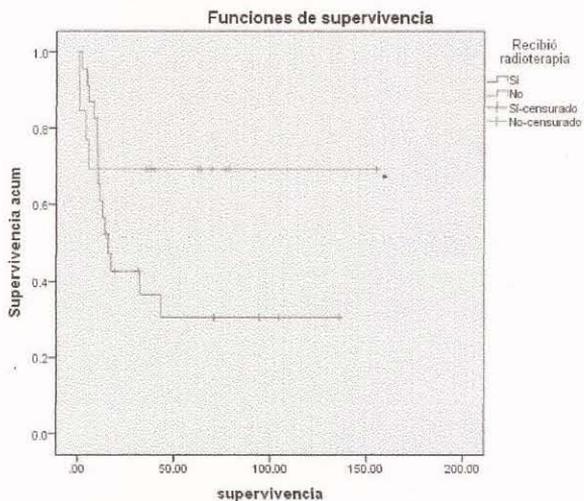


Grafico 2
Supervivencia global con/sin uso de Radioterapia



IV Discusión

El Instituto Nacional de Pediatría es centro nacional de referencia de pacientes con retinoblastoma y cuenta con la mayor cantidad de casos a nivel nacional. Dicha enfermedad tiene una buena sobrevida si se diagnóstica y trata a tiempo sin embargo en países en desarrollo como el nuestro aún se siguen encontrando pacientes en estadios avanzados.

En este estudio se estudiaron 36 casos de retinoblastoma ocular con nervio óptico positivo al corte con enfermedad limitada la globo ocular en 10 años de seguimiento, obteniendo una media para la edad al diagnóstico de 31.3 meses. La edad y bilateralidad son acordes a otra series publicadas por Chantada y Abramson. (42)

La leucocoria es el primer signo que se manifiesta en esta patología como lo menciona la literatura mundial, seguido de estrabismo cuando hay compromiso macular. El Retinoblastoma es una entidad de diagnostico accesible, motivo por el cual debería ser diagnosticada más precozmente en los países en desarrollo, si los médicos de primer contacto realizaran intencionadamente la búsqueda del reflejo rojo (2).

La modalidad de tratamiento en los pacientes con positividad al corte del nervio óptico es a base de quimioterapia (QT). En nuestra serie se utilizó QT en el 100% de los paciente, de los cuales el 44.4% recibió el esquema de Ifosfamida, Etopósido y Carboplatino, obteniendo una supervivencia global de más del 70%. Antonelli et al. Demostró en un estudio que el agregar Etopósido e Ifosfamida a un régimen quimioterapéutico con cisplatino mejora los resultados de dichos pacientes. (43) Por otro lado Khelfaoui y cols obtuvo una supervivencia del 62% al combinar quimioterapia y radioterapia. (44)

En esta serie presentamos a 23 pacientes tratados con radioterapia (RT) más quimioterapia, versus 13 pacientes únicamente tratados con QT. Medimos la supervivencia por esquemas de tratamiento, observando que el 70% de los pacientes que no recibieron radioterapia se encuentran vivos a un seguimiento de 150 meses, mientras que solo el 30% de quienes si recibieron RT sobrevivieron en el mismo periodo de seguimiento.

En esta muestra presentamos una curva de alto impacto en el tratamiento del retinoblastoma enfermo al nervio óptico positivo al corte limitado al globo ocular, aún a pesar de que biológicamente la positividad al nervio óptico al corte debe entenderse como invasión al sistema nervioso central. Nuestra significancia estadística $p=0.13$ para los brazos de la curva nos indica que el tratamiento con o sin radioterapia ejerce la misma sobrevida. Sin embargo, nuestros pacientes que no recibieron RT sobrevivieron aún más.

Es notorio que al eliminar esta modalidad, el enfermo se beneficia de no tener efectos cosméticos a largo plazo, disminución importante en el riesgo de segundas neoplasias así como el ahorro económico al no usar un equipo que es muy costoso y que en los países en desarrollo no existe el número necesario para dar atención a los pacientes.

Se concluye que el esquema de quimioterapia que incluya platino y o sus derivados es efectivo para erradicar la enfermedad microscópica residual en el SNC.

No podemos explicar el porqué existió más mortalidad en el grupo de pacientes con radioterapia: La división de los casos no fue aleatorizada, se dio o por la no aceptación de los padres a no recibir la modalidad o por el juicio del médico que en ese momento recibió el caso.

V. Conclusión

Los pacientes no deben ser considerados como estadio orbitario solo por positividad al corte del nervio óptico.

Los pacientes tratados sin radioterapia en nuestra serie tuvieron mayor porcentaje de supervivencia que los tratados con RT (diferencia no significativa).

Con estos resultados se debe cambiar la modalidad de tratamiento para estos pacientes ya que al excluir la radioterapia como tratamiento, se evitarían complicaciones sistémicas y estéticas, segundas neoplasias y gastos hospitalarios, no solo alargando la sobrevida sino mejorando la calidad de vida de los pacientes. Esto generará un gran cambio en el manejo del tumor ocular más común en la infancia.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera R, Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer, México 2009, Editores de textos mexicanos, pp 127.137
2. Leal C, Flores-Rojo M. A multicentre Report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1074-1077
3. Dryja TP, Morrow JF, Rapaport JM. Quantification of the paternal allele bias for new germline mutations in the retinoblastoma gene. *Hum Genet* 1997; 100:446.
4. Dryja TP, Mukai S, Petersen R, et al. Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene. *Nature* 1989; 339:556.
5. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:21.
6. Kleinerman RA, Schonfeld SJ, Tucker MA. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. *Clin Sarcoma Res* 2012; 2:15.
7. Eng C, Li FP, Abramson DH, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1121.
8. Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997; 278:1262.
9. DerKinderen DJ, Koten JW, Nagelkerke NJ, et al. Non-ocular cancer in patients with hereditary retinoblastoma and their relatives. *Int J Cancer* 1988; 41:499.
10. Abramson DH, Melson MR, Dunkel IJ, Frank CM. Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2001; 108:1868.
11. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:24.
12. Vogel F.. Genetics of retinoblastoma. In: *Human Genetics: Problems and Approaches*, Springer-Verlag, New York 1979. p.1.
13. Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol* 2002; 47:1
14. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323:643.
15. Fung YK, Murphree AL, T'Ang A, et al. Structural evidence for the authenticity of the human retinoblastoma gene. *Science* 1987; 236:1657.
16. Lee WH, Bookstein R, Hong F, et al. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science* 1987; 235:1394.
17. Laurie NA, Donovan SL, Shih CS, et al. Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma. *Nature* 2006; 444:61.
18. Zhang J, Benavente CA, McEvoy J, et al. A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature* 2012; 481:329.
19. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics* 2003; 112:1248.
20. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, et al.. Retinoblastoma. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011. p.809.
21. Shields CL, Shields JA, Shields MB, Augsburger JJ. Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology* 1987; 94:839.
22. Khelifaoui F, Validire P, Auperin A, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996; 77:1206.

23. Secretaria de Salud. Diagnóstico y Manejo del Retinoblastoma. México: Secretaria de Salud; 2013
24. Nelson, Kliegman et al, Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition, Elsevier, Philadelphia 2007, pp 2151-2153
25. Arrigg PG, Hedges TR 3rd, Char DH. Computed tomography in the diagnosis of retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:588.
26. Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36:8.
27. Shields JA. Misconceptions and techniques in the management of retinoblastoma. The 1992 Paul Henkind Memorial Lecture. *Retina* 1992; 12:320.
28. Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36:8.
29. Uusitalo M, Wheeler S, O'Brien JM. New approaches in the clinical management of retinoblastoma. *Ophthalmol Clin North Am* 1999; 12:255.
30. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:923.
31. Kleinerman R, Abramson D. Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of Retinoblastoma: An Extended Follow-Up. *J Clin Oncol* 23:2272-2279.
32. Chantada G, Fandiño A, Dávila MT, et al. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer* 2004; 100:834.
33. Abramson DH, Scheffer AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: Technique and predictors of success. *Ophthalmology* 2004;111:984–991.
34. Chintagumpala, Chevez-Barrios, Retinoblastoma: Review of Current Management. *The Oncologist* 2007;12:1237–1246
35. Shields CL, Santos MC, DinizWet al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:885– 893.
36. Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987; 94:371.
37. Schwartzman E, Chantada G, Fandiño A, et al. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1996; 14:1532.
38. Pratt CB, Fontanesi J, Chenaille P, et al. Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11:301.
39. Chantada G, Fandiño A, Casak S, et al. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40:158.
40. Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol* 1995; 13:902.
41. Chantada G, Dunkel I, Dávila d, M et al. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol* 2004;88:1069–1073.
42. Abramson DH, Frank CM, SusmanMet al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998;132:505–508
43. Antonelli CB, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C, et al. The addition of ifosfamide/etoposide to cisplatin/teniposide improves the survival of children with retinoblastoma and orbital involvement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:700–704.
44. Khelifaoui F, Validire P, Auperin A, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: A retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996;77:1206–1213.