



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**EVALUACION DE LA EFICACIA DE LA
QUIMIOTERAPIA DE ADYUVANCIA EN PACIENTES
CON RETINOBLASTOMA CON INVASION
EXCLUSIVA A LA COROIDES**

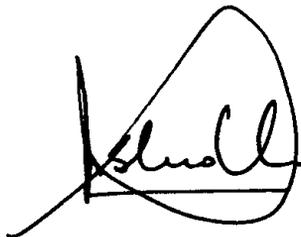
**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA EL
DR. OSCAR ALBERTO PEREZ GONZALEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**EVALUACION DE LA EFICACIA DE LA
QUIMIOTERAPIA DE ADYUVANCIA EN
PACIENTES CON RETINOBLASTOMA CON
INVASION EXCLUSIVA A LA COROIDES.**

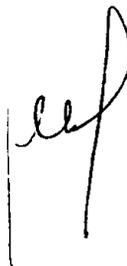
DR. PEDRO A SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO



DR. CARLOS LEAL LEAL
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION



INDICE

INDICE.....	3
RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	5
JUSTIFICACION.....	11
OBJETIVOS.....	11
HIPOTESIS.....	12
CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.....	13
MATERIAL Y METODOS.....	13
CRITERIOS DE INCLUSION.....	13
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	14
MATERIAL.....	14
METODO DE ANALISIS.....	15
DEFINICIONES OPERACIONALES.....	16
RESULTADOS.....	17
ANALISIS.....	19
CONCLUSIONES.....	20
ANEXO 1 (GRAFICOS).....	22
ANEXO 2 (TABLAS).....	27
BIBLIOGRAFIA.....	29

RESUMEN

Para evaluar la eficacia de la quimioterapia adyuvante en los pacientes con retinoblastoma coroideo se llevó a cabo un estudio retrospectivo, comparativo y de análisis univariado.

El retinoblastoma es una neoplasia predominantemente de niños, que se presenta con mayor frecuencia antes de los 30 meses, es considerada como una neoplasia congénita.

En los pacientes que tienen retinoblastoma el tratamiento de elección a partir del estadio ocular con visión no conservada es la enucleación, seguida de quimioterapia de adyuvancia y/o radioterapia, dependiendo del estadio en que se encuentre la neoplasia al momento del diagnóstico. La quimioterapia de adyuvancia se ha utilizado como un tratamiento complementario en los pacientes con retinoblastoma coroideo posteriormente de la enucleación del ojo afectado. Este tipo de decisiones terapéuticas son determinadas según el estadio y el riesgo de presentar metástasis o recaída de la enfermedad. Sin embargo aún hoy en día es polémico el que no se haya determinado claramente el papel que representa la invasión coroidea del retinoblastoma, hecho que justifique la decisión de administrar quimioterapia de adyuvancia en estos pacientes. Para tal efecto se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de retinoblastoma coroideo, comparando principalmente la sobrevida de grupos tratados con enucleación y quimioterapia adyuvante contra enucleación sin utilizar quimioterapia adyuvante.

INTRODUCCION.

El retinoblastoma es una neoplasia maligna que se presenta con mayor frecuencia en la etapa de lactantes y preescolares. Es el cáncer ocular más frecuente en los niños ⁽¹⁾. En México no se conoce la frecuencia con la que se presenta este padecimiento. Sin embargo, en el Instituto Nacional de Pediatría, Es el tumor sólido más frecuente ⁽²⁾. La frecuencia del retinoblastoma ha variado muy poco con los años. En los Estados Unidos la incidencia se estima en uno de cada 14 a 34 mil nacidos vivos ^(3, 4, 5). La incidencia reportada en los Estados Unidos tiene una estrecha relación con la edad de los niños, siendo de 10.6 por millón en el grupo de 0 a 4 años, de 1.53 por millón en el grupo de 5 a 9 años y de 0.27 por millón en el grupo de 10 a 14 años ⁽¹⁾. En la actualidad, en los Estados Unidos , más del 90% de los niños con retinoblastoma sobreviven a esta enfermedad, con diferencias importantes en la morbilidad y mortalidad según el estadio en que se encuentren al momento del diagnóstico ^(1, 6).

Las manifestaciones clínicas son variadas, las principales son leucocoria (presente en un 50 a 60%), el estrabismo (presente del 18 al 22%), signos de inflamación local como endoftalmitis, celulitis o edema palpebral u orbitario (presentes en un 2 a 10%) y datos relacionados con la invasión tumoral a la cámara anterior, entre los que se encuentran anisocoria, hifema, heterocromía, hipopion e hipertensión intraocular ^(1, 3). La presentación del retinoblastoma puede ser unilateral, bilateral o trilateral, con diferencias en el uso de algún

esquema de quimioterapia adyuvante e implicaciones importantes en el pronóstico ⁽⁷⁾. Sin embargo el mayor factor pronóstico sigue siendo la estadificación histopatológica, dentro de las cuales se encuentra la de Reese-Ellsworth ^(1, 4, 7). Otros autores utilizan clasificaciones que relacionan el patrón histopatológico con el riesgo de recaídas ya sea en el tumor primario o en órbita o sistema nervioso central, en el caso particular de los tumores clasificados como oculares, dentro de los cuales se encuentra el que invade la coroides, decidiendo así la aplicación o no de quimioterapia adyuvante.

En países desarrollados, la alta frecuencia de sobrevida se relaciona directamente con el diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad ⁽³⁾.

A pesar de que existen diversas modalidades de tratamiento, la enucleación continúa siendo el método más comúnmente utilizado, particularmente de los estadios avanzados sin visión conservada en adelante.

La radioterapia continua siendo una opción terapéutica efectiva para el retinoblastoma, sin embargo la radiación externa se ha asociado con neoplasias malignas no oculares en la zona de radiación. Por otro lado la braquiterapia tiene hasta el momento utilidad únicamente en los casos en los que el tumor es accesible para la aplicación de este método.

La quimioterapia como tratamiento de adyuvancia en el retinoblastoma se considera en diversas situaciones, una de ellas es en combinación con otras técnicas conservadoras, como la crioterapia y termoterapia transpupilares utilizadas en aquellos pacientes con retinoblastoma en los cuales se pretende conservar el globo ocular. Otra situación en la que se utiliza la quimioterapia como parte del tratamiento del retinoblastoma es ante la evidencia o sospecha

histopatológica de metástasis y cuando hay extensión extraocular. Sin embargo, no existe un consenso de que la quimioterapia sea necesaria cuando se observa en el examen histopatológico invasión tumoral a la coroides ^(8, 17).

Dentro de los esquemas de quimioterapia utilizados para el tratamiento del retinoblastoma después de la enucleación se encuentran el protocolo de vincristina, etopósido y carboplatino ⁽⁹⁾, este protocolo se ha utilizado como de quimiorreducción conjuntamente con otros métodos locales en los pacientes en los que se pretende conservar el globo ocular. Otro protocolo con doxorubicina, ciclofosfamida y vincristina, utilizado en el estudio de Mustafa y colaboradores ⁽¹⁰⁾ en el que revisaron los expedientes de todos los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante para retinoblastoma en el Hospital de Especialidades y Centro de Investigación Rey, de los cuales encontraron 36 pacientes que habían recibido quimioterapia por presentaciones histopatológicas de alto riesgo para metástasis. 5 de estos 36 pacientes desarrollaron metástasis y consecuentemente murieron. Todos presentaron tumores masivos, en tres de ellos se encontró invasión de la coroides y de los márgenes quirúrgicos del nervio óptico y dos con extensión posterior a la lámina cribosa. Otros seis tuvieron recaída local o enfermedad progresiva, de éstos sólo dos sobrevivieron sin enfermedad a los 50 y 102 meses del diagnóstico. También reportan una diferencia significativa en la sobrevida entre los pacientes que presentaron involucro del nervio óptico con invasión anterior a la lámina cribosa, posterior a la lámina cribosa y en los márgenes quirúrgicos, 100%, 55% y 41% respectivamente.

Doz F. Y colaboradores ⁽¹⁵⁾, en Frecia, reportan otros protocolos de quimioterapia para los retinoblastomas de alto riesgo para el desarrollo de metástasis, algunos asociados a radioterapia en cualquiera de sus variedades. Los protocolos de quimioterapia utilizados son los siguientes: CO (ciclofosfamida y vincristina), VAC (vincristina, actinomicina-D, ciclofosfamida), VA CCNU (Vincristina, actinomicina-D, CCNU-lomustina), PE(17) (cisplatino, tenopósido), CADO(17) (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina), Carbo VP (carboplatino, etopósido), "ocho en un día" (vincristina, metilprednisolona, lomustina-CCNU, procarbazona, hidroxiaurea, cisplatino, ara-C, ciclofosfamida), P ADR (cisplatino, doxorubicina), CARBOPEC (etopósido, carboplatino, ciclofosfamida). Reportando efectividad de estos regímenes terapéuticos en los pacientes con metástasis fuera del sistema nervioso central, ya que los pacientes con invasión del sistema nervioso central tienen una pobre respuesta a estos protocolos.

Shields ⁽¹³⁾, del Hospital Ocular Wills en Filadelfia, revisaron los expedientes de 289 pacientes con retinoblastoma, tratados inicialmente con enucleación, con el objetivo de determinar el riesgo de metástasis de los diversos grados de invasión del nervio óptico. Encontraron 84 ojos (29%) con invasión del nervio óptico. La invasión fue prelámina cribosa en 44 casos (15%), hasta la lámina cribosa pero no posterior a ella en 21 casos (7%), posterior a la lámina cribosa pero con el borde quirúrgico libre en 17 casos (6%) y en el borde quirúrgico en 2 casos (1%). Los pacientes con invasión al nervio óptico desarrollaron con mayor frecuencia metástasis de manera significativa, particularmente aquellos con invasión posterior a la lámina cribosa

y aquellos con invasión de los bordes quirúrgicos. La presencia de metástasis no se asoció de manera significativa con la invasión laminar o prelaminar.

Existen dos patrones de crecimiento del retinoblastoma: el endofítico y el exofítico. El Dr. Palazzi ⁽¹¹⁾, de Sao Paulo Brasil, reportaron de una revisión retrospectiva de 297 casos con retinoblastoma unilateral ya enucleado, de los cuales 181 fueron endofíticos y 116 exofíticos, una frecuencia significativamente mayor de la invasión coroidea con el patrón de crecimiento exofítico que con el patrón de crecimiento endofítico.

En los pacientes con retinoblastoma la asociación de la invasión de la coroides con la presencia de metástasis no se ha establecido claramente hasta el momento. Messmer ⁽¹²⁾, del Hospital Universitario de Essen en Alemania, revisó los expedientes de 583 pacientes con retinoblastoma. Se reportó la presencia de metástasis en 41 pacientes, dentro de los primeros 5 años de seguimiento, reportando en 8% la incidencia de metástasis relacionada con la invasión coroidea. Mediante un análisis de riesgo relativo estimado, determinaron de bajo riesgo metastásico la incidencia de metástasis en un 4%, de mediano riesgo metastásico la incidencia de 43% y de alto riesgo metastásico la incidencia de 68%. Por otro lado, Heinrich ⁽¹⁶⁾, en el mismo centro hospitalario antes mencionado, reportan de nuevo, pero en otra fuente diferente, que la invasión tumoral de la coroides es uno de los cuatro factores que correlacionan independientemente con el riesgo de desarrollo de metástasis.

En el trabajo de Khelifaoui F. ⁽¹⁴⁾, del Instituto Curie de París, realizaron la revisión histopatológica de 172 pacientes con retinoblastoma tratados en esa

institución, para determinar el grado de invasión coroidea (mínima, células tumorales que habían destruido la membrana de Brunch sin invasión profunda de la coroides, o masiva, cualquier involucro coroideo que no fuera mínimo), de la esclera (intra- o extraescleral), del nervio óptico (prelaminar o retrolaminar con o sin involucro de los bordes de resección), y la invasión a la cámara anterior. Reportaron la incidencia de 31% en el subgrupo de invasión coroidea mínima y de 11% en el de invasión coroidea masiva en el grupo de invasión de la coroides y la esclera. Ochenta y siete por ciento de los 172 pacientes se consideraron libres de enfermedad a los 3 años de seguimiento. Veintitrés por ciento desarrollaron recaída del retinoblastoma, en uno de ellos se presentó la invasión coroidea mínima y uno invasión coroidea masiva sin invasión del nervio óptico, sin embargo los asociados a diversos grados de invasión del nervio óptico fueron 4 con invasión coroidea mínima y tres con invasión coroidea masiva. Observando una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes subgrupos de invasión coroidea, por lo que consideraron que la invasión coroidea masiva aumenta significativamente el riesgo de metástasis o enfermedad orbitaria.

JUSTIFICACION.

Hasta el momento no se ha descrito con precisión la relación entre la invasión coroidea del retinoblastoma y la presencia de metástasis. A pesar de ello, tampoco se ha definido claramente el papel de la quimioterapia de adyuvancia en los pacientes con retinoblastoma coroideo.

Desconocemos la sobrevida libre de enfermedad que presentan los pacientes con retinoblastoma coroideo que no reciben quimioterapia adyuvante después de la enucleación en comparación con aquellos pacientes con retinoblastoma coroideo que si reciben quimioterapia adyuvante.

OBJETIVOS.

- _ Determinar si existe diferencia en la sobrevida libre de enfermedad entre los pacientes con retinoblastoma coroideo que reciben quimioterapia de adyuvancia y los que no reciben quimioterapia de adyuvancia.
- _ Valorar la sobrevida libre de enfermedad que presentan los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma con invasión a la coroides.

HIPOTESIS.

- _ No existen diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad entre los pacientes con retinoblastoma coroideo en los que además de la enucleación del ojo afectado se utiliza quimioterapia de adyuvancia y aquellos pacientes con retinoblastoma coroideo en los que la enucleación del ojo afectado es el único tratamiento utilizado.
- _ La sobrevida de los pacientes con retinoblastoma que presenta invasión exclusiva de la coroides es muy alta aún sin tratamiento con quimioterapia adyuvante.

HIPOTESIS NULA

- _ Existen diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad entre los pacientes con retinoblastoma coroideo en los que además de la enucleación se utiliza la quimioterapia de adyuvancia y aquellos pacientes con retinoblastoma coroideo en los que no se utiliza quimioterapia adyuvante.
- _ La sobrevida de los pacientes con retinoblastoma que presenta invasión de exclusiva de la coroides es baja sin tratamiento con quimioterapia adyuvante.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

Se trata de un estudio retrospectivo, comparativo, con análisis univariado.

MATERIAL Y METODOS.

Criterios de Inclusión.

Se revisarán los expedientes clínicos de todos los pacientes que presentan el diagnóstico de retinoblastoma en los cuales se reporta invasión a la coroides. El grupo problema se conformará por aquellos pacientes que presentan de manera exclusiva invasión coroidea, con un seguimiento mínimo de 6 meses posterior al inicio de la sintomatología que no hayan recibido quimioterapia de adyuvancia. El grupo control será conformado por aquellos pacientes con retinoblastoma coroides que tengan un seguimiento mínimo de 6 meses a partir del inicio de la sintomatología que hayan recibido quimioterapia de adyuvancia, sin importar el esquema aplicado.

Criterios de Exclusión.

Se excluirá del grupo problema los pacientes que presenten invasión a otras estructuras oculares más que la coroides, así como a los pacientes que no tengan un seguimiento mínimo de 6 meses posteriores al inicio de la sintomatología. Se excluirá del grupo problema a los pacientes que hayan recibido algún esquema de quimioterapia adyuvante antes de la enucleación, así como aquellos pacientes que hayan recibido radioterapia. No constituirá un criterio de exclusión el esquema de quimioterapia adyuvante que se haya ministrado posterior a la enucleación.

Material.

Se revisará los expedientes de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma con invasión coroidea; en búsqueda de variables como edad, género, tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico, esquema de quimioterapia adyuvante aplicado después de la enucleación, tiempo de seguimiento y presencia de recaídas.

Método de Análisis.

Los grupos a comparar serán conformados uno por pacientes con retinoblastoma con invasión coroidea que recibieron algún esquema de quimioterapia adyuvante posterior a la enucleación y el otro grupo lo conforman los pacientes con retinoblastoma con invasión coroidea que no recibieron quimioterapia adyuvante posterior a la enucleación. Se utilizará el método de Chi cuadrada para el análisis descriptivo comparativo entre el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante y los que no la recibieron, tomando en cuenta la presencia o ausencia de enfermedad posterior a la enucleación. La sobrevida libre de enfermedad se calculará de acuerdo al método de Kaplan-Meier. La fecha de inicio de la sintomatología se tomará en cuenta como el inicio del tiempo de sobrevida. Las curvas de sobrevida tomarán en cuenta todas las muertes, incluyendo aquellas no relacionadas al tumor o relacionadas a neoplasias secundarias. Para el período libre de enfermedad el punto de corte será la presencia de metástasis o recidiva del tumor o al fallecimiento del paciente. Por medio del análisis de odds ratio se calculará el riesgo que presentan los pacientes de ambos grupos de continuar con la enfermedad posteriormente de la enucleación

Variables del Estudio.

Se considerarán como las principales variables a evaluar la aplicación o no de quimioterapia adyuvante posterior a la enucleación, la progresión de la enfermedad y la sobrevida libre de enfermedad. Otras variables que se

evaluarán conjuntamente con la invasión coroidea en pacientes con retinoblastoma son la edad y el género.

Definiciones Operacionales.

Definiremos como sobrevida libre de enfermedad al período comprendido entre el inicio de la sintomatología hasta la presencia de recaída o progresión de la enfermedad al momento de la última consulta.

Los enfermos tratados con quimioterapia serán todos aquellos pacientes que recibieron al menos dos cursos de cualquier esquema propuesto.

RESULTADOS.

Se revisaron un total de 126 expedientes clínicos, de los cuales 10 no cumplieron con el criterio de vigilancia mínima de 6 meses, por lo que fueron excluidos del estudio. El grupo de pacientes que recibió quimioterapia de adyuvancia se conformó por 96 pacientes, mientras que el grupo de pacientes que no recibió quimioterapia se conformó por 20 pacientes. No encontramos diferencias significativas en la distribución demográfica de los 116 pacientes restantes que conformaron la población general, encontramos que de ellos 69 pacientes son del género masculino y 47 pacientes son del género femenino, con una relación M:F de 1.4:1.0 . Del grupo de pacientes que recibió quimioterapia de adyuvancia 51 pacientes son del género masculino y 44 pacientes son del género femenino, con una relación M:F de 1.1:1.0 . Del grupo de pacientes que no recibió quimioterapia de adyuvancia 17 pacientes son del género masculino y 3 pacientes son del género femenino, con una relación M:F de 5.6:1.0 . La distribución de la población por edad resultó con un promedio de 24 meses con un rango de 2 meses hasta 84 meses.

El análisis comparativo entre el grupo que recibió quimioterapia adyuvante y el grupo que no recibió quimioterapia adyuvante por medio de la prueba de Chi cuadrada mostró una $p=0.363$ y por la prueba de exactitud de Fisher un significado exacto de 0.477. Este resultado nos indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que pueden ser considerados comparables entre sí. El cálculo del riesgo estimado para tener enfermedad residual o recaída en el grupo de pacientes

que recibieron quimioterapia de adyuvancia resultó en 0.042, con intervalos de confianza mínimo y máximo de 0.918 y 0.999. Para el grupo de pacientes que no recibieron quimioterapia el riesgo estimado para padecer enfermedad residual o recaída es de cero, ya que no se reportaron casos de enfermedad residual o recaídas en este grupo de pacientes.

El análisis de la sobrevida libre de enfermedad por medio del método de Kaplan -Meier con corte a los 50 meses de seguimiento, mostró para el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia de adyuvancia una sobrevida de 94.33%, mientras que para el grupo de pacientes que no recibió quimioterapia de adyuvancia la sobrevida resultó en un 100%.

Se presentaron 3 defunciones en el grupo general, una de ellas fue un paciente con retinoblastoma de ojo izquierdo perteneciente al grupo de pacientes que recibió quimioterapia de adyuvancia, del género femenino, con un seguimiento de 19 meses, que presentó recaída al sistema nervioso central y a la órbita 8 meses después de la enucleación. Otro paciente que falleció perteneció también al grupo de pacientes que recibieron quimioterapia de adyuvancia, con retinoblastoma del ojo izquierdo, que recibió dos ciclos de quimioterapia con adriamicina y ciclofosfamida y abandonó el tratamiento por nueve meses, tras los cuales se diagnostica recaída a sistema nervioso central y tejido orbitario, el reporte histopatológico del ojo enucleado le designó como un retinoblastoma coroideo, pero no se reporta la descripción del nervio óptico, por lo que el estadio no se define de manera certera. La tercera defunción se trató de un paciente femenino que perteneció al grupo de pacientes que recibió quimioterapia pero la causa de muerte fue un accidente automovilístico. Dos

pacientes más que pertenecieron al grupo de pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante presentaron enfermedad, uno de ellos del género masculino, con una vigilancia de 9 meses tras los cuales abandonó el tratamiento y el seguimiento, el otro del género femenino con retinoblastoma del ojo izquierdo desarrolló 5 años después retinoblastoma del ojo derecho que tras la enucleación se reportó con invasión del borde quirúrgico del nervio óptico, clasificándose como una segunda neoplasia.

ANALISIS

Consideramos que la invasión de la coroides no representa un factor pronóstico relacionado con el riesgo de metástasis. Tanto lo expresado en el trabajo de Chantada y en nuestra serie los análisis al respecto al respecto mostraron que la invasión de la coroides de manera exclusiva no es un factor de riesgo para metástasis. Probablemente exista una combinación de factores relacionados con la invasión de la coroides, tales como el glaucoma, que hagan factible la potencialidad de enviar metástasis el sistema nervioso central y que puedan explicar en cierta forma las afirmaciones de otros autores en contra de lo asentado en este trabajo.

La enucleación temprana en nuestra serie puede ser un factor determinante en la evolución de los pacientes con retinoblastoma coroideo, especialmente si se compara con el abordaje terapéutico que se realiza en otros sitios en donde se intenta de primera intención salvar el ojo afectado con la aplicación de quimioterapia antes de realizar enucleación.

CONCLUSIONES.

La sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con retinoblastoma coroideo que no recibieron quimioterapia de adyuvancia posteriormente de la enucleación del ojo afectado es del 100% a 50 meses, discretamente mayor que la sobrevida de los pacientes con retinoblastoma coroideo que recibieron quimioterapia adyuvante, lo que indica que no existe un impacto importante en la sobrevida de los pacientes con retinoblastoma coroideo al administrarles quimioterapia de adyuvancia después de la enucleación del ojo afectado, además la relación entre la menor sobrevida reportada en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia de adyuvancia y el 100% de sobrevida libre de enfermedad del grupo que no recibió quimioterapia de adyuvancia la puede explicar el hecho de que la quimioterapia de adyuvancia es una condicionante que aumenta la morbimortalidad de estos pacientes.

A pesar de las características histológicas de la coroides, la capa vascular del ojo y contrario a lo que se puede pensar al respecto de la invasión de esta capa de capilares que significaría un riesgo importante de diseminación hematógica del tumor, los resultados obtenidos en este estudio demuestran que no existe correlación entre la invasión de la coroides por el retinoblastoma y la presencia de metástasis o recaída de la enfermedad, demostrando este hecho con el reporte de 100% de supervivencia en los pacientes con retinoblastoma coroidal que no recibieron más tratamiento que la enucleación del ojo afectado, descartando que la invasión coroidal represente un factor de riesgo o un factor pronóstico para enfermedad metastásica o recaída de la enfermedad en estos pacientes.

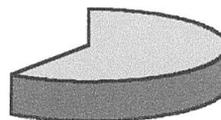
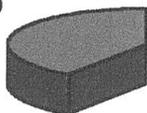
Sin embargo, consideramos necesario un seguimiento mayor de estos pacientes, así como una muestra más grande que conforme el grupo de pacientes con retinoblastoma coroidal que no recibió quimioterapia de adyuvancia para que los argumentos antes mencionados tengan una validez absoluta.

ANEXO 1

GRAFICOS

DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR GENERO

FEMENINO
41%

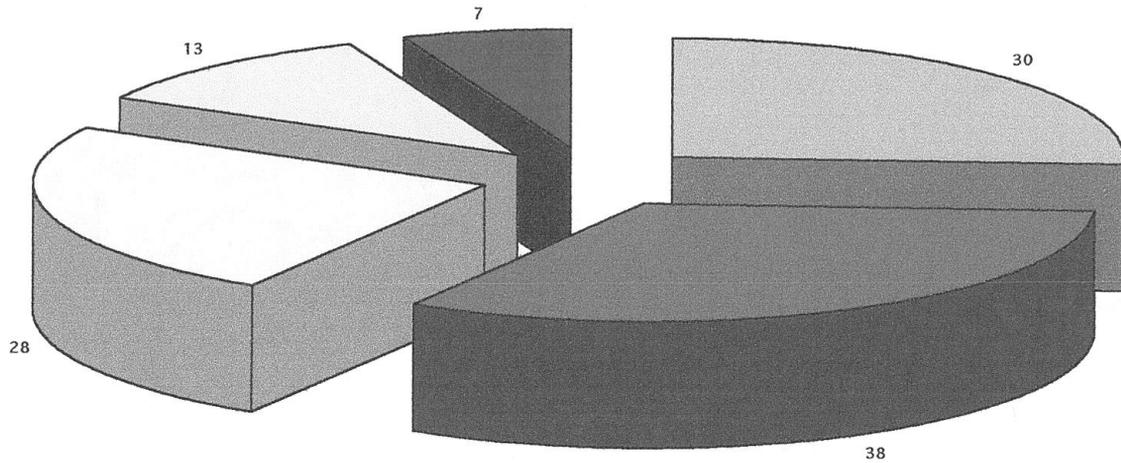


MASCULINO
59%

■ MASCULINO

■ FEMENINO

DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR EDAD (MESES)



0 A 12

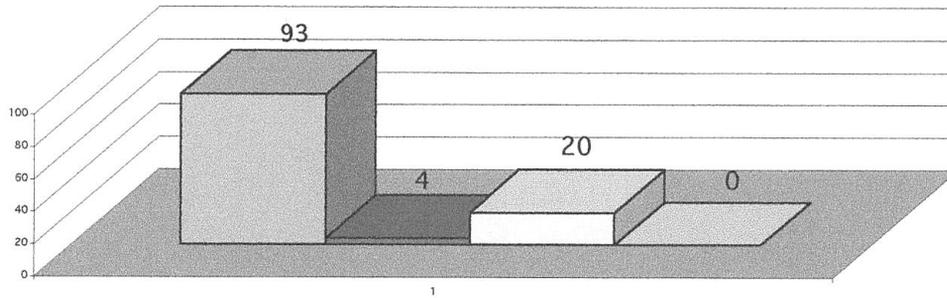
13 A 24

25 A 36

37 A 48

MAYOR DE 49

DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR GRUPOS



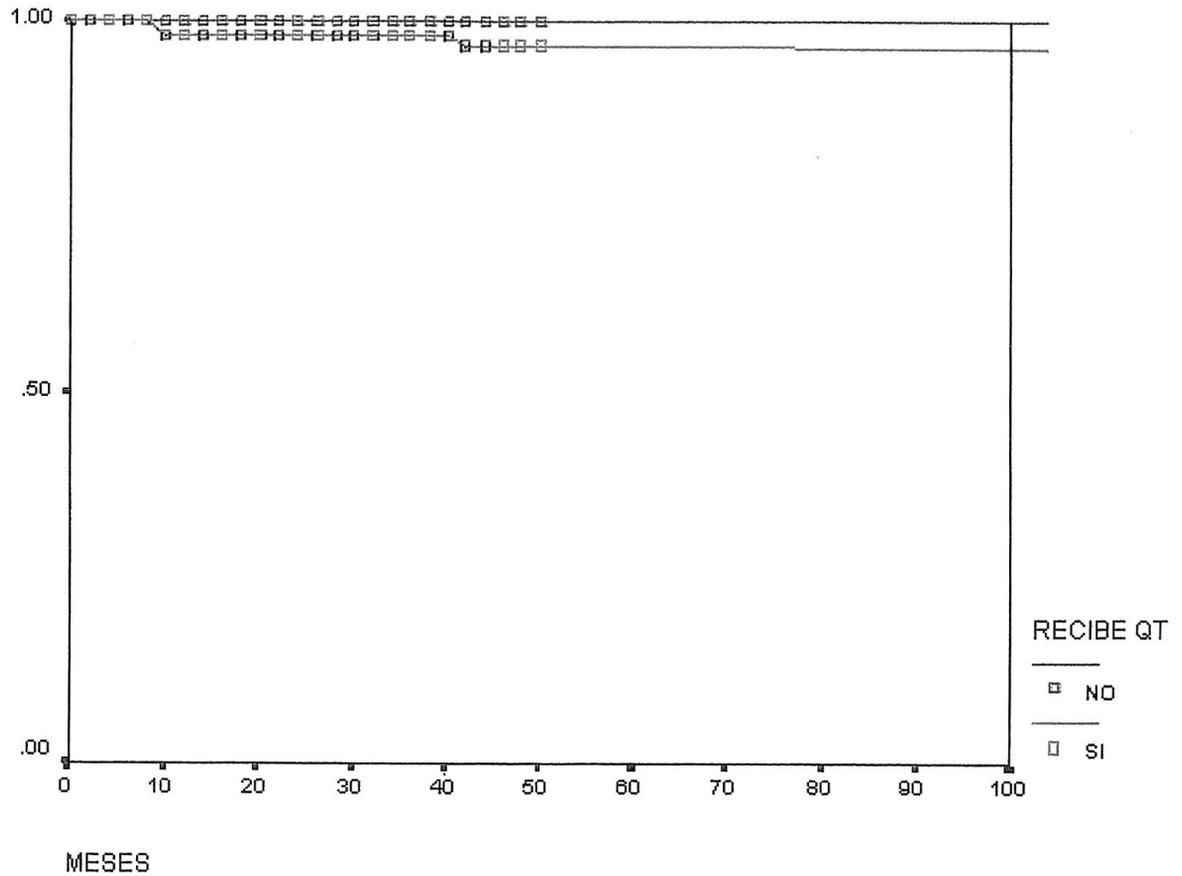
■ CON QUIMIOTERAPIA/SIN ENFERMEDAD

■ CON QUIMIOTERAPIA/CON ENFERMEDAD

□ SIN QUIMIOTERAPIA/SIN ENFERMEDAD

□ SIN QUIMIOTERAPIA/CON ENFERMEDAD

SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO



ANEXO 2

TABLAS

Tabla de Valores de la Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	Df	Sig. Asimp.	Sig. Exacta (2)	Sig. Exacta (1)
Chi-Cuadrada	.829	1	.363		
Corrección de Continuidad	.052	1	.820		
Rango de Semejanza	1.487	1	.223		
Pba. Fisher				1.000	.477
Asoc. Lineal	.822	1	.365		
N de Casos Validados	116				

BIBLIOGRAFIA

1. Abramson D. Retinoblastoma 1990: diagnosis, treatment, and implications. *Pediatric Ann*, Jun 1990; 19(6):387-395.
2. Diaz-Mares L, Orozco-Orozco L. Estudio clínico-genético del retinoblastoma. *Bol Med Hosp Infant Mex*, Mar 1992; 49(3):175-179.
3. Abramson D, Frank C, Susman M, Whalen M, Dunkel L, Boyd N. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*, Mar 1998; 132(3).
4. Shields JA. Importance of early diagnosis in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*, Dec 1999; 83(12):1315-6.
5. Abramson D, Gamell L, Ellsworth R, Kruger E, Servodidio C, Turner L, Sussman D. Unilateral retinoblastoma: new intraocular tumors after treatment. *Br J Ophthalmol*, May 1994; 78:698-701.
6. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol*, Dec 1999; 83(12):1320-3.
7. Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol*, Sep 1993; 77(9):554-8.
8. Finger PT, Czechonska G, Demirci H, Rausen A. Chemotherapy for retinoblastoma: a current topic. *Drugs*, Dec 1999; 58(6):983-96.

9. Friedman DL, Himmelstein B, Shields CL, Shields CA, Needle M, Miller D, Bunin GR, Meadows AT. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol*, Jan 2000;18(1):12-7.
10. Mustafa MM, Jamshed A, Khafaga Y, Mourad WA, Al-Mesfer S, Kofide A, El-Husseiny G, Gray A. Adjuvant chemotherapy with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide in the treatment of postenucleation high risk retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, Sep-Oct 1999; 21(5):364-9.
11. Palazzi M, Abramson DH, Ellsworth RM. Endophytic vs. Exophytic retinoblastoma: is there any difference?. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, Sep-Oct 1990; 27(5):255-8.
12. Mesmer EP, Heinrich T, Hooping W, De Sutter E, Havers W, Sauerwein W. Risk factors for metastases in patient with retinoblastoma. *Ophthalmology*, Feb 1991;98(2):136-141.
13. Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter PV. Optic nerve invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol*, Sep 1993;77(9):692-98.
14. Khelifaoui F, Validire P, Auperin A, Quintana E, Michon J, Pacquement H, Desjardins L, Asselain B, Schlienger P, Vielh P, Dufier JL, Zucker JM, Doz F. Histopathologic risk factors in retinoblastoma. *Cancer*, Mar 1996;77(6):1206-13.
15. Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, Validire P, Quintana E, Michon J, Desjardins L, Schlienger P, Neuenschwander S, Vielh P, Putterman M, Dufier

JL, Zucker JM. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. *Cancer*, Jul 1994; 74(2):722-32.

16. Heinrich T, Messmer EP, Hopping W, Havers W, Sauerwein W. Risk of metastases in retinoblastoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, Nov 1991; 199(5):319-24.

17. Chantada GL, de Davila MT, Fandino A, Manzitti J, Raslawski E, Casak S, Schwartzman E. Retinoblastoma with low risk for extraocular relapse. *Ophthalmic Genet* 1999, sep; 20(3):133-40.