



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON
RETINOBLASTOMA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE :
OFTALMOLOGÍA PEDIATRICA
PRESENTA:
KATIA CALDERÓN SOTO

TUTORES: DR. JUAN CARLOS JUÁREZ E.
M. EN C. IGNACIO MORA M.

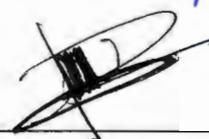


MÉXICO, D.F. JUNIO DE 2010

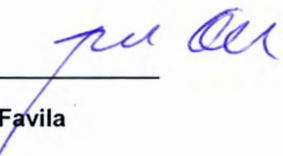
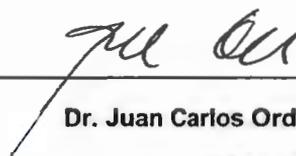
**SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON
RETINOBLASTOMA**



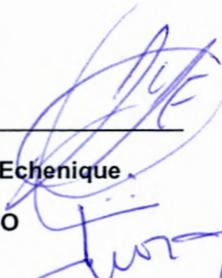
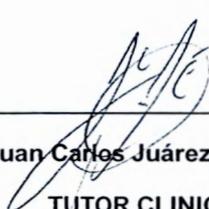
Dr. José Nicolás Reynes Manzur
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



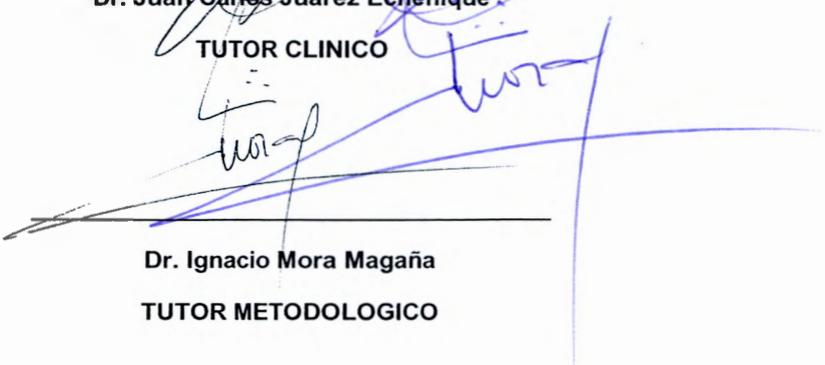
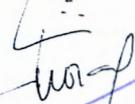
Dra. Mirella Vázquez Rivera
JEFE DEL DEPTO. DE PRE Y POSTGRADO



Dr. Juan Carlos Ordaz Favila
JEFE DE SERVICIO



Dr. Juan Carlos Juárez Echenique
TUTOR CLINICO



Dr. Ignacio Mora Magaña
TUTOR METODOLOGICO

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la vida,

A mi mamá, hermanas y sobrinos,

A mi esposo,

A mis maestros,

A mi tutor metodológico,

A mis compañeros y amigos,

GRACIAS!!!

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	
Marco teórico	2
Planteamiento del problema	15
Pregunta de investigación	16
Justificación	17
Objetivos	18
Material y Método	
Diseño	19
Variables	19
Población	19
Criterios de selección	20
Método	21
Análisis estadístico	21
Aspectos éticos	22
Resultados	23
Discusión	24
Conclusiones	25
Referencias bibliográficas	27
Anexos	
Anexo 1: Definición de Variables	33
Anexo 2: Formato de Recolección de datos	35

RESUMEN

Antecedentes: El retinoblastoma es la forma más común de tumor intraocular maligno en los niños. Puede ser unilateral o bilateral. Los pacientes con retinoblastoma bilateral son bien reconocidos por tener un alto riesgo de desarrollar una segunda neoplasia. Esas segundas neoplasias son usualmente sarcomas de hueso o tejidos blandos, que pueden o no relacionarse con la radioterapia. El retinoblastoma es usualmente curable en países desarrollados. La morbilidad y la mortalidad de estos pacientes pueden aumentar por la aparición de estos tumores secundarios. **Objetivo:** Determinar cuál es el tumor secundario más común en los pacientes con retinoblastoma en el INP. **Material y método:** Es un estudio de casos y controles. Se parearon 1 : 2 por edad y sexo. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma que presentaron una segunda neoplasia. **Resultados:** En el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2009 se diagnosticaron un total de 1016 pacientes con retinoblastoma. La tasa encontrada de segundas neoplasias en dicho periodo fue de 3 / 1000. La edad promedio al diagnóstico de retinoblastoma fue de 16 meses. La segunda neoplasia en los 3 casos se presentó en el área de la cabeza: órbita, maxilar y músculo temporal. La extirpe histopatológica de la segunda neoplasia no estuvo relacionada y fueron: Tumor Neuro Ectodérmico Primitivo, Osteosarcoma Pleomórfico y Rbdomiosarcoma Alveolar. **Conclusiones:** La tasa de segundas neoplasias en pacientes con retinoblastoma en el INP es de 0.3%. Las segundas neoplasias son más frecuentes en pacientes con retinoblastoma bilateral.

ANTECEDENTES

MARCO TEORICO

Las neoplasias en menores de 15 años solo representan entre 1 y 5% del total de las neoplasias en la población con cáncer. Las neoplasias en los niños son diferentes de las de los adultos. En los menores de 15 años, 92% son de tipo no epitelial y 8% de tipo epitelial. En 1987 se estableció una clasificación para las diferentes neoplasias en los niños. Según esta clasificación las neoplasias en los niños se dividen en 12 grandes grupos: I) Leucemias, II) Linfomas y otras neoplasias reticuloendoteliales, III) Tumores del sistema nervioso central, IV) Tumores del sistema nervioso simpático, V) Retinoblastoma, VI) Tumores renales, VII) Tumores hepáticos, VIII) Tumores óseos, IX) Tumores de los tejidos blandos, X) Tumores de células germinales, XI) Carcinomas y otras neoplasias epiteliales malignas, y XII) Otras neoplasias malignas inespecíficas. La incidencia de cáncer en menores de 5 años es mayor. En los menores de 1 año predominan los tumores embrionarios (meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, rdbomiosarcoma, tumor de Wilms). En el grupo de 1 a 4 años predominan las leucemias, sobre todo la linfoblástica aguda. En el grupo de 5 a 9 años, nuevamente predominan las leucemias, aumentan los linfomas y se inicia la presentación de los tumores óseos. En el grupo de 10 a 14 años continúa el predominio de las leucemias, pero aumenta la frecuencia de los linfomas y los tumores óseos. Al parecer la incidencia es mayor para el sexo masculino (1.1 a 1.6). La supervivencia del niño con cáncer ha mejorado en forma significativa en los últimos años, a tal grado que en Estados Unidos de Norteamérica se considera que el infante tiene la posibilidad de curación en más del 80%. Estas cifras pueden ser semejantes en México, siempre y cuando los niños con estos padecimientos sean tratados en instituciones de tercer nivel de atención. En el momento actual, la mortalidad por cáncer infantil, en el ámbito mundial y en especial en México, pudiera disminuir si la prevención o detección temprana se realiza en forma sistemática.^{1,2,3,4}

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno más frecuente en la infancia. No obstante, es un tumor raro, y se produce sólo en aproximadamente 1 de cada 20 000 recién nacidos vivos, suponiendo alrededor del 3% de todos los cánceres infantiles.^{5,6,7}

El retinoblastoma deriva de la transformación maligna de las células retinianas primitivas antes de la diferenciación final. Estas células desaparecen durante los primeros años de vida, por lo que el tumor raramente se ve después de los 3 años de edad. El retinoblastoma puede ser hereditario o no. El gen que predispone al tumor (gen RB1) se localiza en la región 14 del brazo largo del cromosoma 13 (13q14).^{7, 8, 9}

El retinoblastoma bilateral o hereditario (germinal) supone el 40% de los casos. En estos pacientes, un alelo de RB1 (gen supresor tumoral) ha mutado en todas las células corporales. Cuando un suceso mutágeno posterior ("second hit") afecta al segundo alelo, la célula experimenta una transformación maligna. Todas las células retinianas precursoras contienen la mutación inicial, por lo que estos niños presentan tumores bilaterales y multifocales. Los casos familiares también suponen una predisposición a cánceres no oculares, principalmente pinealoblastoma (retinoblastoma trilateral) y osteosarcoma. El riesgo de una segunda neoplasia aumenta enormemente si se ha empleado radiación con haz externo para tratar el tumor original, y el segundo tumor tiende a surgir dentro del campo irradiado.^{6, 7, 10, 11}

El riesgo de transmisión de la mutación del gen es del 50%, y debido a la elevada penetrancia, el 40% de los descendientes de un superviviente de un retinoblastoma bilateral presentarán el tumor.^{5, 12, 13}

Los padres no afectados de un niño con retinoblastoma bilateral y sin historia familiar tienen una probabilidad del 40% de tener otro hijo afectado.^{5, 13}

Algunos casos familiares se presentan con enfermedad inicialmente unilateral, y aproximadamente el 15% de los pacientes con retinoblastoma hereditario sólo tienen afectación unilateral.^{7, 12, 14}

El retinoblastoma unilateral (somático) supone el 60% de los casos. El tumor es unilateral, no transmisible y no predispone al paciente a un mayor riesgo de un segundo cáncer no ocular. El 85% de los pacientes con retinoblastoma unilateral entran en esta categoría.^{14, 15}

La inmensa mayoría de los casos se presenta durante los primeros 2 años de vida. Los niños con tumores bilaterales tienden a presentarse antes (promedio de 12 meses) que los que tienen afectación unilateral.^{14, 15}

La leucocoria (reflejo pupilar blanco) es el signo más frecuente y supone hasta el 60% de los casos.^{16, 17, 18}

El estrabismo es el segundo signo en frecuencia (20%). Por lo tanto, es obligatorio el examen del fondo de ojo en todos los casos de estrabismo en la infancia.^{16, 17, 18}

El glaucoma secundario, que puede asociarse o no con buftalmos, es infrecuente.^{16, 17, 18}

La invasión unilateral del iris en niños mayores (edad media de 6 años) puede manifestarse como nódulos multifocales, de forma similar a la inflamación granulomatosa, o pseudohipopión (síndrome enmascarado). Por lo tanto, es importante pensar en el retinoblastoma dentro del diagnóstico diferencial de una uveítis crónica no habitual en los niños.^{19, 20}

Puede aparecer inflamación orbitaria que simula una celulitis orbitaria o preseptal en tumores necróticos. No supone necesariamente una extensión extraocular y el mecanismo exacto no se conoce.^{19, 20}

En los casos no atendidos puede producirse una invasión orbitaria.²¹

La enfermedad metastásica de los ganglios regionales y el cerebro antes de la afectación ocular es rara. ²¹ El aumento de la presión intracraneal debido a "retinoblastoma trilateral" antes del diagnóstico de afectación ocular es muy raro. ²²

Es obligada la exploración rutinaria de un paciente que se sabe que tiene riesgo. ^{7, 23}

Debe realizarse una oftalmoscopia indirecta con indentación escleral en ambos ojos después de una midriasis completa. Si no se emplea indentación escleral, puede no detectarse un tumor que se origine por delante del ecuador y en algunos casos puede existir más de un tumor en el mismo ojo. Los signos clínicos dependen del tamaño del tumor y de su patrón de crecimiento. ^{7, 23}

Un tumor intrarretiniano precoz es una lesión blanca en placa. ^{7, 23}

Un tumor endofítico crece interiormente hacia en vítreo, proyectándose desde la superficie de la retina como una masa blanca friable, como queso, y que frecuentemente se asocia con vasos sanguíneos sobre su superficie. ^{7, 23}

Un tumor exofítico crece hacia fuera como una masa blanca multilobulada y subretiniana. Desprende la retina y puede ser difícil de visualizar si el líquido subretiniano es profundo. ^{7, 23}

La ecografía se emplea principalmente para valorar el tamaño del tumor. También detecta la existencia de calcificación dentro del tumor y es útil en el diagnóstico de lesiones similares como la enfermedad de Coats y la Toxocariasis. ²⁴

La TAC pone de manifiesto una afectación importante del nervio óptico, orbitaria y extensión al SNC, y la presencia de pinealoblastoma y calcificación. Sin embargo, supone una dosis significativa de radiación que puede ser peligrosa en pacientes con mutaciones germinales. ^{25, 26}

La IRM no puede detectar calcificaciones, pero es superior a la TAC para la evaluación del nervio óptico y la detección de pinealoblastoma, especialmente

cuando se emplea un medio de contraste. La IRM también puede ser útil para diferenciar el retinoblastoma de cuadros similares.^{25, 26}

Las exploraciones sistémicas como Punción medular y Punción lumbar se llevan a cabo solo en pacientes con afectación del nervio óptico o evidencia de extensión extraocular.^{6, 26}

La modalidad de tratamiento está enormemente relacionada con el tamaño del tumor, su localización y los hallazgos asociados como desprendimiento de retina, siembras tumorales subretinianas y vítreas, y el estado del otro ojo.^{27, 28, 29}

Los tumores pequeños, de no más de unos 4 mm de diámetro y 2 mm de espesor, sin siembras en el vítreo o subretinianas, se pueden tratar con termoterapia transpupilar con láser o crioterapia. Esta última es especialmente útil para los tumores precuatoriales que son difíciles de alcanzar con láser.^{27, 28, 29}

La braquiterapia está indicada para tumores de no más de 12 mm de diámetro y 6 mm de espesor, que no son adecuados para la termoterapia o la crioterapia, siempre que no existan siembras en el vítreo. Después del tratamiento el tumor regresa dejando un residuo calcificado.^{30, 31, 32, 33, 34, 35}

La quimioterapia se realiza con una combinación de carboplatino, vincristina y etopósido, que se puede asociar con ciclosporina. Estos fármacos se administran por vía endovenosa en ciclos de 3 semanas durante un período de 4 a 9 meses dependiendo de la actividad de la enfermedad. Esto puede continuarse con tratamiento local mediante braquiterapia o termoterapia transpupilar para consolidar el control del tumor.^{30, 31, 32, 33, 34, 35}

La radioterapia con haz externo debe evitarse si es posible, ya que supone un alto riesgo de complicaciones como formación de catarata, retinopatía por radiación y deformidades cosméticas. En los pacientes con mutaciones germinales también hay un riesgo significativo de inducir una segunda neoplasia como sarcomas óseos o del tejido conectivo.^{30, 31, 32, 33, 34, 35}

La quimioterapia se emplea para reducir el tumor (quimiorreducción) de forma que el tratamiento local pueda aplicarse posteriormente a un tumor de menor volumen, evitando de esta forma la enucleación o la radioterapia con haz externo. La quimioterapia también tiene un efecto benéfico si existe un tumor pequeño en el otro ojo.^{30, 31, 32, 33, 34, 35}

La enucleación está indicada si la quimiorreducción fracasa, debido al mal pronóstico visual y al riesgo elevado de recurrencia con otras modalidades terapéuticas. La enucleación debe llevarse a cabo con una manipulación mínima y es obligatorio obtener un trozo grande de nervio óptico (8 – 12 mm). No existe contraindicación para la inserción de un implante orbitario. Desgraciadamente, el acortamiento posterior de los pliegues y la retracción del implante (síndrome del hueco postenucleación) pueden precisar una intervención quirúrgica posterior.^{30, 31, 32, 33, 34, 35}

La extensión extraocular más allá de la lámina cribosa se trata con quimioterapia después de la enucleación. La extensión al extremo de corte del nervio óptico, o la extensión por la esclerótica, se trata con quimioterapia y radiación de la órbita afectada.³⁶

La enfermedad metastásica se trata con altas dosis de quimioterapia. Los pacientes con células malignas en el LCR pueden precisar metotrexate intratecal.³⁶

La tasa de mortalidad global por el tumor es del 2 – 5% y se relaciona con factores pronóstico como lo son: Tamaño del tumor y su localización, diferenciación celular, afectación del nervio óptico, invasión coroidea o de las venas vorticosas y la diseminación extraescleral.³⁸

El diagnóstico diferencial debe realizarse con Vítreo primario hiperplásico persistente, Enfermedad de Coats, Retinopatía del prematuro, Toxocariasis, Uveítis intermedia, Displasia retiniana, Incontinencia pigmenti, Retinocitoma (retinoma), y Astrocitoma retiniano.³⁷

El retinoblastoma puede ser visto como algo más que un cáncer intraocular representando un prototipo de cáncer hereditario en humanos. Los niños con una mutación germinal en RB1 que sobreviven al retinoblastoma hereditario (todos los casos familiares, todos los casos bilaterales, y aproximadamente el 15% de los casos unilaterales) tienen un riesgo excepcionalmente alto para desarrollar y morir de tumores secundarios, particularmente osteosarcomas y sarcomas de tejidos blandos. El tumor no ocular o secundario más temido es el Tumor neuroectodérmico primitivo que surge de la glándula pineal, el Pinealoblastoma. Los pacientes con retinoblastoma bilateral que sobreviven en la infancia sin desarrollar retinoblastoma trilateral todavía tienen un riesgo elevado para desarrollar una gran variedad de segundos tumores no oculares.^{5, 39}

Aunque el retinoblastoma unilateral constituye la gran mayoría de los casos de la enfermedad, son los pacientes con la forma bilateral los que tienen más probabilidad de desarrollar segundos tumores no oculares. La tasa alta de cáncer secundario en retinoblastoma bilateral es atribuida a la presencia de mutaciones germinales en el gen supresor de tumor de retinoblastoma, RB1. La proteína codificada por RB1, p105 Rb, con funciones en múltiples procesos celulares, incluyendo la proliferación, replicación de ADN, reparación de ADN, y como punto de control del ciclo celular. La p105 Rb y las proteínas interactúan y parece desempeñar un papel en muchos otros tipos de cáncer. Las mutaciones en RB1 o la expresión alterada de la p105 se han encontrado en muchos Sarcomas, Cáncer de pulmón de células pequeñas, Tumor primario de mama, y Glioblastomas.^{40, 41, 42}

No se conoce cuáles son los factores que predisponen definitivamente a estos pacientes a tumores secundarios y es evidente que muchos factores aún no se entienden. Sin embargo en el aumento de la incidencia de tumores no oculares, además de la radioterapia también influye la edad de inicio de la enfermedad, la localización y el tipo de cáncer no ocular. Por muchos años se suponía que los segundos tumores no oculares en pacientes con retinoblastoma bilateral eran una consecuencia directa de la dosis de radiación: dosis más bajas de radiación se usaron entonces, pero esas neoplasias se seguían produciendo.^{5, 41, 43}

El estudio posterior de estos pacientes para el desarrollo de segundas neoplasias después de la reducción de la dosis reveló 3 subconjuntos diferentes, el primero con los que habían recibido radiación a las órbitas pero desarrollaron tumores secundarios a distancia del campo de radiación. El segundo subconjunto de pacientes desarrollo segundos tumores en la cabeza y cuello imitando a los tumores inducidos por radiación, pero esos pacientes no recibieron radioterapia previa. Por último, hay un subconjunto de pacientes que tuvieron grandes dosis de radiación que desarrollaron neoplasias malignas más tarde dentro del campo de radiación.^{44, 45, 46}

El momento de la radioterapia también parece ser importante. Si se recibe tratamiento con radiación en el primer año de vida puede colocar al paciente en un gran riesgo de tumores secundarios dentro del campo de radiación que si la radiación se retrasa hasta el año de edad. Esto sigue siendo polémico, basado en lo que se define como campo de radiación. Si se consideran los tumores localizados estrictamente en el campo de radiación, parece no tener efecto la edad de inicio de las segundas neoplasias. Sin embargo, si se amplía la definición para tumores en cabeza y cuello, incluyendo tiroides, glándula pineal, y cerebro, parece ser un riesgo relacionado con la edad importante; por lo tanto la radiación podría ser retrasada hasta el año de edad o evitarla si es posible.^{5, 45, 47}

Existe una relación entre la radioterapia previa y el desarrollo de un segundo tumor que no es lineal ni definitiva. La radioterapia de haz externo aumenta el riesgo de desarrollar segundas neoplasias no oculares en pacientes con retinoblastoma bilateral. Este riesgo no se observa en pacientes con retinoblastoma unilateral.^{48, 49, 50}

La edad de inicio de tumores secundarios es variable, y aumenta en incidencia con la edad. En esencia, cuanto más sobreviva un paciente con retinoblastoma, es mayor el riesgo de desarrollar un tumor secundario. Los osteosarcomas usualmente se desarrollan durante los años de crecimiento, no hay diferencia significativa de la población normal. Sin embargo, los estudios sugieren

que puede haber una distribución bimodal entre las edades de 5 y 7 años, y luego el segundo pico al principio de la adolescencia, considerando que los osteosarcomas esporádicos tienden a ocurrir en la adolescencia tardía.^{5, 49, 51}

La localización de los tumores secundarios es variable, y obviamente corresponde con la célula de origen del tumor. Los osteosarcomas son los más comunes y tienden a ocurrir predominantemente en el campo de radiación, aunque hay muchos reportes del desarrollo de estos sarcomas a distancia de la radiación, esto desalienta la teoría que estos tumores son estrictamente una consecuencia de la radioterapia. En general, aproximadamente el 70% de los tumores ocurren en la región de la cabeza y el cuello.^{52, 56}

Los 2 tipos principales de segunda neoplasia que se observan en pacientes con cáncer de la infancia son Tumores sólidos no hematopoyéticos asociados a radiación, y Leucemia mieloide aguda y Síndrome mielodisplásico relacionados con agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II.^{5, 6, 49}

Dentro de la literatura publicada respecto a segundas neoplasias en retinoblastoma, se encuentran estudios realizados en Estados Unidos que son los que tienen la casuística más grande, estos con diseño de cohorte, el resto de los estudios disponibles son serie de casos o reporte de casos. Estos estudios, independientemente de su diseño, confirman que la mayor parte de los pacientes con retinoblastoma que desarrollan una segunda neoplasia son pacientes con retinoblastoma bilateral.

AUTOR – AÑO	TIPO ESTUDIO	ESTADÍSTICA	N	UNI O BIL	TX	2DA NEOP	TIEMPO AP
Moppett J 2001 Eur J Radiol	Revisión información						
Inskip PD 2007 Int J Cancer	Cohorte 1973 - 2002	Regresión Poisson	25 965 Cáncer				
Aerts 2004 Eur J Cancer	Cohorte 1971 – 1988		427 RTB		Todos RT 23 QT preoperatoria	25, 12 osteosarcoma 12 sarc tej bl	11.2 años
Smith LM 1991 Oncology (Williston P)	Cohorte				RT ≥ 60 Gy QT agente alquilante		
Robison LL 1993 Hematol Oncol Clin North Am	Cohorte		Cáncer			12% a 20 años	
Abramson DH 1976 Trans Sect Ophthalm Am Acad Ophthalmol Otolaryngol	Cohorte		2302 RTB	97.5% bilateral	RT		1 – 42 años
Mohney 1998 Am J Ophthalmol	Cohorte 1941 – 1990	Estimación Kaplan Meier	180 RTB	46% bilat	14 RT	15 pac 12% 10 años 16% 25 años 30% 40 años	
Marees T 2008 J Natl Cancer Inst	Cohorte 1945 – 2005	Regresión multivariable de Cox	668 RTB	20.4% bilat	RT		
Dickman 1997 Hum Pathol	Cohorte 1951 – 1992		43 RTB			4	
Fontanesi J 1995 Ophthalmic Genet	Cohorte	Método densidad	172 RTB	Bilateral todos	RT todos 32 – 45.76 Gy	6, Sarcoma osteogénico	
Eng C 1993 J Natl Cancer Inst	Cohorte 1914 – 1984		1603 RTB		RT	96, Cáncer de hueso	
Smith MB 1993 J Pediatr Surg	Estudio comparativo		Cáncer			162, Osteosarcoma	
Smith LB 1989 Int J Radiat Oncol	Cohorte		53	42 bilat	RT 50	53, osteosarcoma 6% 10 años 19% 20 años	16 años

AUTOR – AÑO	TIPO ESTUDIO	ESTADISTICA	N	UNI O BILAT	TX	2DA NEOP	TIEMPO
Howrey RP 1998 Cancer	Serie de casos		15	5 bilat	RT	15	
Hausmann N 1991 J Cancer Res Clin Onc	Reporte de caso		1	Unilat		Tumor retro peritoneal pre sacral 20% 10 años 50% 20 años 90% 30 años	
Abramson DH 2001 Ophthalmology	Serie de casos		1506 RTB			211 11% 5 años 22% 10 años	
Wenzel CT 2001 Ear Nose Throat J	Reporte de caso		1			Glándula parótida	
Liang SX 2001 Arch Pathol Lab Med	Reporte caso						47 años
Dunkel IJ 1998 Med Pediatr Oncol	Serie de casos		15			15 casos 5 osteosarc 5 leiomiosarc	18 años
Pinarli FG 2004 Pediatr Hematol Onc	Reporte de caso		1	bilateral	RT y QT	Sarcoma miogenico orbita	5.5 años
Escobar-Cuartas F 1993 Bol Med HIM	Reporte de caso		1	bilateral	RT	Histiocitoma de órbita	18 meses
Abramson DH 1998 Ophthalmology	Análisis retrospectivo		1506 RTB		RT		
Hasegawa T 1998 Am J Surg Pathol	Serie de casos		6	bilateral	RT	6 casos Rabdmiomiosarc temporal	24 – 72 meses
Helton KJ 1993 Cancer	Serie de casos		3	2 unilat, 1 bilat	1 Cx 2 RT y QT	2 sarcoma Ewing, 1 Neuroepitel	12 – 18 años
1992 Jpn J Ophthalmol	Cohorte 1975 - 1982	Metodo Kaplan – Meier Multivariable Cox	1 142 RTB			4.8% 10 años 9.8% 15 años 15.7% 20 años	10 años

La mayoría de los pacientes con retinoblastoma desarrollan tumores sólidos no hematopoyéticos. Los osteosarcomas, tanto dentro como fuera del campo de radiación, representan un segundo o tercer tumor; los sarcomas de tejidos blandos y los melanomas son los siguientes más comunes. Aunque los tumores hematopoyéticos son una terrible consecuencia de otros tipos de cáncer de la infancia tratados con agentes alquilantes, hay pocos informes en la literatura de retinoblastoma documentados como segunda neoplasia hematopoyética.^{53, 54, 55}

El retinoblastoma es un tumor quimiosensible; la quimiorreducción combinada con terapia focal intensiva es un régimen deseable para evitar la radiación. Sin embargo, debido al desarrollo de una temida leucemia secundaria o un síndrome mielodisplásico, en los regímenes de quimioterapia multiagente se recomienda evitar el uso de agentes alquilantes (St Jude's Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, Estados Unidos). Así mismo, algunos centros han evitado el uso de etopósido para disminuir el riesgo de leucemia mielógena aguda secundaria.^{5, 36}

En los Estados Unidos, muchos pacientes con retinoblastoma mueren de cáncer secundario más que por la forma inicial del tumor ocular. Los reportes de la incidencia acumulada de cáncer secundario en pacientes con mutaciones germinales en RB1 varían, pero se cree que aproximadamente es 1% por año de vida. La incidencia en 5 años es aproximadamente 5%, aumentando a casi 50% en 50 años de vida, aunque un estudio más reciente estima un riesgo considerablemente más bajo. Kleinerman et al comparó el riesgo de cáncer secundario en 963 pacientes con retinoblastoma bilateral y 638 pacientes con retinoblastoma unilateral y encontró un riesgo 3 veces mayor de desarrollar cáncer secundario en retinoblastoma bilateral. Los pacientes con la forma bilateral tienen un riesgo acumulado de 36% de desarrollar un nuevo cáncer 50 años después del diagnóstico.^{57, 58}

Una amplia variedad de neoplasias se ha descrito en sobrevivientes de retinoblastoma. No solo se trata de pacientes con riesgo de segundas neoplasias,

sino que tienen un riesgo permanente de desarrollar un tercer, cuarto o quinto cáncer secundario. Como ya se mencionó, el tumor secundario más común es el Osteosarcoma, que representa aproximadamente 1/3 de los casos. Los Sarcomas de tejidos blandos y el Melanoma son los segundos en frecuencia, representan 20 – 25% de los casos. Los tumores hematopoyéticos como el Linfoma no Hodgkin, la Leucemia, y el Carcinoma de glándulas sebáceas de los párpados también se han reportado.^{5, 53}

En los últimos años se ha hecho evidente que los pacientes con retinoblastoma bilateral también tienen riesgo de desarrollar cáncer epitelial en la edad adulta. De esos, el Cáncer de pulmón parece ser el más común, seguido del Cáncer de vejiga. Esto no sorprende, las mutaciones somáticas del gen RB1 son conocidas por contribuir al desarrollo de Cáncer de pulmón. Finalmente, una observación interesante es el aumento en la incidencia de Lipomas en sobrevivientes de retinoblastoma bilateral. La incidencia de una segunda neoplasia parece ser más alta en pacientes con Lipomas, lo que sugiere que la presencia de un Lipoma puede ser un marcador clínico de susceptibilidad para una segunda neoplasia.⁵

A pesar de la incidencia de una segunda neoplasia, poco se ha escrito sobre los resultados y tratamientos de pacientes con neoplasias secundarias. Esos tumores tienden a ser más agresivos que los "de novo", aunque no se conoce si esto está relacionado con la susceptibilidad genética o debido al daño resultado de la radiación o los agentes alquilantes. El tratamiento de los diferentes tipos de tumores secundarios es altamente variable, dependiendo de la célula de origen del tumor así como su localización y extensión. La resección radical, a menudo combinada con quimioterapia preoperatoria, es la modalidad de tratamiento de elección. En lo posible es deseable evitar la radiación por las segundas neoplasias inducidas por radiación.^{58, 59, 60}

El retraso de la radioterapia puede ser un objetivo a la hora de planear el tratamiento para niños con retinoblastoma bilateral. Los estudios muestran que la

estrategia terapéutica de quimiorreducción y tratamiento focal agresivo puede retrasar exitosamente el uso de radioterapia un mínimo de 6 o 7 meses (edad promedio 21 meses). Además que teóricamente disminuye el riesgo de un cáncer secundario, retrasando la radiación también puede completar el crecimiento facial y de la órbita, lo cual reduce el grado de deformidad facial. Sin embargo, con un enfoque multidisciplinario la dosis de radiación necesaria para el control de la enfermedad puede ser reducida. Se recomienda evitar otros mutágenos, como la exposición al sol (UV), consumo de cigarrillos, y la quimioterapia multiagente (cuando sea posible).^{60, 61}

La morbilidad y mortalidad de los pacientes con tumores secundarios es alta. Es un estudio, más del 65% de los pacientes con tumores secundarios murieron antes del desarrollo de una neoplasia adicional; sin embargo, de los pacientes que sobrevivieron, 40% desarrollo un tercer tumor secundario. La mayoría de los pacientes que desarrollan un tercer tumor secundario recibió radioterapia como parte de su terapia para retinoblastoma, y la mayoría la recibió antes del año de edad. Los tipos de cáncer que constituyen el tercer tumor secundario son similares a las segundas neoplasias, como los Tumores de tejidos blandos en la cabeza que constituyen una tercera parte de los terceros tumores, el Cáncer de piel es el siguiente más común. Por último, la mayoría de los pacientes con retinoblastoma bilateral tendrán varios tipos de cáncer que acortan su expectativa de vida.^{62, 63}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El retinoblastoma es la neoplasia maligna intraocular más frecuente en los niños. En ausencia de tratamiento, el retinoblastoma es casi siempre letal.

Alrededor del 1% de las muertes por cáncer entre los niños menores de 16 años se atribuyen al retinoblastoma.

Durante los últimos años se han hecho avances significativos en el tratamiento del cáncer, y los porcentajes de supervivencia de los pacientes con retinoblastoma son ahora superiores al 90%.

Las modalidades terapéuticas disponibles en la actualidad comprenden radioterapia con haz externo, quimioterapia sistémica, enucleación, crioterapia, fotocoagulación, termoquimioterapia, y radioterapia.

Los pacientes con retinoblastoma bilateral carecen de un alelo del gen supresor en todas sus células (RB1) y, por tanto, experimentan un riesgo elevado de desarrollar a lo largo de la vida diversas formas de cáncer. El Osteosarcoma es el tumor secundario más común, seguido del Sarcoma de tejidos blandos, el Melanoma, el Fibrosarcoma y las Neoplasias pineales.

La morbilidad y mortalidad de los pacientes con tumores secundarios es alta. Muchos pacientes con retinoblastoma pueden morir de una segunda neoplasia más que por su enfermedad original.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la segunda neoplasia en retinoblastoma en los pacientes tratados por dicha enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACION

Actualmente es bien conocido el alto riesgo que tienen los pacientes con retinoblastoma bilateral de desarrollar segundas neoplasias. Dicho riesgo es atribuido a la mutación germinal de esta enfermedad.

El riesgo se incrementa con el uso de altas dosis de radioterapia, necesaria en algunos casos en el tratamiento de la enfermedad.

Hoy en día la braquiterapia es una opción a la radioterapia de haz externo, con la finalidad de disminuir la dosis y el área de la radiación en estos pacientes. Las placas utilizadas para la braquiterapia en retinoblastoma están compuestas por una combinación de oro (77 %), plata (14 %), cobre (8 %) y paladio (1%).

En México, dichas placas no están disponibles, por lo cual los pacientes que requieren de radiación como parte de su tratamiento tienen que ser tratados con radioterapia de haz externo, que es con la cual cuenta nuestro hospital (INP).

En tales circunstancias los pacientes con retinoblastoma que han requerido radioterapia se encontrarían con un riesgo mayor de desarrollar una segunda neoplasia. Este estudio es importante para conocer cuál es la incidencia de segundas neoplasias en los pacientes con retinoblastoma, cuál es el tipo de segunda neoplasia más frecuente en tales pacientes y valorar en ellos los factores de riesgo para presentarlas.

Son pocos los artículos publicados sobre segundas neoplasias en pacientes con retinoblastoma, por tratarse de una enfermedad relativamente rara. Los estudios previos realizados son de hospitales de referencia, sobre todo de Estados Unidos. En México es poca la información que a este respecto se tiene.

En nuestro hospital, a pesar de ser un hospital nacional de referencia, no se han analizado en estudios previos a los pacientes con segundas neoplasias en retinoblastoma.

Hasta el momento el retinoblastoma en el Instituto Nacional de Pediatría es una patología curable, sin embargo, los pacientes que desarrollan una segunda neoplasia, fallecen por esta. Desconocemos la frecuencia con que suceden ambos desenlaces en nuestro hospital.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar cuál es el tumor secundario más común en los pacientes con retinoblastoma en el Instituto Nacional de Pediatría.

Específicos Primarios

- Establecer la frecuencia de segundos tumores en pacientes con retinoblastoma.
- Determinar la asociación de segundas neoplasias con la presentación uni o bilateral del retinoblastoma.
- Determinar la asociación del tipo de tratamiento para el retinoblastoma y la presentación de segunda neoplasia.

Específicos Secundarios

- Determinar la edad del paciente al momento del diagnóstico de retinoblastoma y la aparición de segundas neoplasias.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Es un estudio de casos y controles.

Para fortalecer el diseño seleccionamos una tasa de comparación de 1 : 2 (caso : control). Para tal efecto, Caso es el identificado como portador de retinoblastoma y segunda neoplasia y Control el portador de retinoblastoma sin segunda neoplasia.

El pareamiento se hará en base a edad y sexo.

Metodológicamente, tomaremos el primer expediente con número mayor y el primer expediente con número menor a partir del caso.

La edad será estimada en meses aceptando el control que tenga la edad ± 1 mes. El sexo será el mismo del caso.

VARIABLES

Ver anexo #1

POBLACION

Población Objetivo

Expedientes de niños con retinoblastoma y diagnostico de segunda neoplasia.

Población Elegible

- Que hayan asistido al servicio de oftalmología del INP en el periodo de enero de 1980 – diciembre del 2009.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión (Casos)

- Niños y niñas
- De 0 a 17 años 11meses
- Diagnostico de retinoblastoma (uni o bilateral)
- Que hayan asistido al INP al momento del diagnostico
- Periodo de enero de 1980 – diciembre del 2009
- Que hayan presentado segunda neoplasia

Criterios de Exclusión (Casos)

- Que el RTB sea segunda neoplasia.
- Que hayan iniciado tratamiento en otra institución

Criterios de Inclusión (Controles)

- Niños y niñas
- De 0 a 17 años 11meses
- Diagnostico de retinoblastoma (uni o bilateral)

- Que hayan asistido al INP al momento del diagnóstico
- Período de enero de 1980 – diciembre del 2009
- Pareados por edad \pm 1 mes con los casos
- Pareados por sexo con los casos

Criterios de Exclusión (Controles)

- Que hayan iniciado tratamiento en otra institución

METODO

Solicitaremos al servicio de oncología, la base de datos de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma desde enero de 1980 a diciembre del 2009, se tomará la información de los pacientes con dicha enfermedad y diagnóstico de segunda neoplasia. Se revisará esta información, en base a los registros de los expedientes con la finalidad de analizar cuántos son los pacientes que han presentado algún tipo de segunda neoplasia.

A cada caso (Retinoblastoma + segunda neoplasia) se le buscarán dos controles, pareados por edad y sexo.

En el Archivo clínico revisaremos los expedientes de estos pacientes y obtendremos la información requerida para el análisis de las variables de nuestro estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

A todas las variables les haremos estadística univariada, expresada para las variables cuantitativas por media, desviación estándar, mínimos y máximos,

además de sesgo y curtosis. En caso de éste se transformaran las variables al logaritmo natural, si se alcanza la normalidad, se procederá con estadística paramétrica y si no procederemos con estadística no paramétrica. A las variables cualitativas se les expresará por tasas y proporciones.

Inicialmente intentaremos en el caso para las variables de impacto: segunda neoplasia, tipo de segunda neoplasia, sitio de la segunda neoplasia y muerte, con las variables independientes cualitativas: sexo, esquema de quimioterapia, radioterapia, cirugía, tipo de cirugía, usaremos X^2 , o prueba exacta de Fisher. En el caso de las variables independientes cuantitativas: edad, dosis de radioterapia por sesión, dosis de radioterapia acumulada, usaremos t-student.

Se considerará significativo un valor de $p \leq 0.05$ y siempre se calculará el intervalo de confianza al 95%

ASPECTOS ETICOS

Nuestro estudio no afecta a ningún paciente ya que se trata de una investigación retrospectiva, en la cual, la información requerida será obtenida de los expedientes en el Archivo del hospital y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, título Segundo, Capítulo Primero, artículo 17, fracción 1ª, es una investigación sin riesgo. Por lo que no es necesario contar con consentimiento informado de dichos pacientes, sin embargo el proyecto se apegara a los criterios de Buenas Prácticas Clínicas de la conferencia internacional de armonización, a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y a cada una de sus enmiendas. La información obtenida será manejada de manera que se conservará en el anonimato los nombres de los pacientes.

RESULTADOS

Casos

Se encontraron 3 casos de segundas neoplasias en pacientes con retinoblastoma durante el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2009. Representando una tasa de segunda neoplasia de 3 / 1000.

El rango de edad al momento del diagnóstico del retinoblastoma fue de 7 a 26 meses, con un promedio de 16 meses. La mediana fue de 15 meses.

La relación mujer : hombre fue de 2 : 1.

La relación bilateral : unilateral fue de 2 : 1.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia. 2 de ellos con carboplatino y etopósido y 1 con ciclofosfamida y etopósido.

Los 2 sujetos con enfermedad bilateral recibieron además radioterapia.

En los 3 casos la enucleación fue parte del tratamiento recibido.

La segunda neoplasia en los 3 casos se presentó en el área de la cabeza: órbita, maxilar y músculo temporal.

La extirpe histopatológica de la segunda neoplasia no estuvo relacionada y fueron: Tumor Neuro Ectodérmico Primitivo, Osteosarcoma Pleomórfico y Rbdomiosarcoma Alveolar.

Los 3 casos sobrevivieron.

Controles

4 femeninos y 2 masculinos.

5 pacientes tuvieron retinoblastoma unilateral y 1 paciente con retinoblastoma bilateral.

Excepto 1, todos recibieron quimioterapia a base de carboplatino y etoposido.

Solamente el paciente con retinoblastoma bilateral recibió radioterapia.

Todos se sometieron a enucleación como parte del tratamiento recibido.

DISCUSION

La edad promedio al momento del diagnóstico en nuestros pacientes es similar a la información publicada.

En cuanto a sexo, no se tiene establecida mayor incidencia en cuanto a éste. Nosotros encontramos una relación 2 : 1 a favor del sexo femenino, manteniéndose ésta en casos y en controles.

La tasa de segundas neoplasias en pacientes con retinoblastoma en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría es más baja que la reportada en la literatura actual, que va de 6 – 20% en 10 años según la población estudiada, comparada con 0.3% encontrada en nuestra revisión. La incidencia acumulada de segundas neoplasias aumenta con la edad, llegando a ser de 12 – 50% en 20 años. Al ser dados de alta de la institución al cumplir los 18 años, las segundas neoplasias pueden estar siendo diagnosticadas en los hospitales donde continúan su seguimiento estos pacientes.

Por las características de edad de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (siendo dados de alta al cumplir los 18 años de edad) la baja incidencia de segundas neoplasias en nuestros pacientes puede ser debida a esto, resultando interesante e importante establecer relación con los servicios de

Oncología de los diferentes hospitales donde pueden ser atendidos los pacientes, con la finalidad de obtener información sobre la aparición de tumores secundarios.

El retinoblastoma bilateral representa el 40% del total de casos, siendo estos pacientes, según la literatura, los que tienen mayor probabilidad de desarrollar segundas neoplasias.^{40,41} En nuestro estudio apoyamos este riesgo al encontrar retinoblastoma bilateral en el 67% de los casos de segunda neoplasia (2 pacientes), en contraste con lo encontrado en los controles, en los cuales el retinoblastoma fue unilateral en un 83.3% (5 pacientes).

La radioterapia que recibieron los 2 casos de enfermedad bilateral puede estar asociada a la aparición de segunda neoplasia, ya que la radiación es un factor de riesgo conocido en estos pacientes.

El osteosarcoma es la segunda neoplasia reportada más frecuente en los pacientes con retinoblastoma.⁴⁹ En nuestra población se observaron 3 estirpes histopatológicas diferentes: a) Tumor Neuroectodérmico Primitivo, b) Osteosarcoma Pleomórfico y c) Rabdomiosarcoma Alveolar.

CONCLUSIONES

- Los tumores secundarios encontrados en los pacientes con retinoblastoma fueron Tumor Neuro Ectodérmico Primitivo, Osteosarcoma Pleomórfico y Rabdomiosarcoma Alveolar.

- La tasa de segundas neoplasias en pacientes con retinoblastoma del Instituto Nacional de Pediatría es de 3 /1000 en el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2009.

- Las segundas neoplasias son más frecuentes en pacientes con retinoblastoma bilateral.

- Es necesario dar un seguimiento de por vida a nuestros pacientes con retinoblastoma, informándoseles el riesgo que tienen de desarrollar una segunda neoplasia a largo plazo, y aún más en caso de haber sido sometidos a radioterapia. Además consideramos importante establecer comunicación interinstitucional con los servicios de Oncología de los hospitales en los que serán atendidos nuestros pacientes posterior a ser dados de alta de nuestro instituto, con la intención de tener información sobre la aparición de estos tumores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fajardo G., Arturo, Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. Revista Panamericana Salud Pública, 1999
2. Rivera L., Roberto, Panorama del niño con enfermedades malignas en México. Acta Pediátrica, 24 (4), julio – agosto 2003
3. Rivera L., Roberto, La Oncología Pediátrica en el 2005 en México. GAMO 2005
4. Arora RS, Epidemiology of childhood cáncer in India, Indian Journal Cancer, 46 (4), oct – dec 2009, 264 – 73
5. Arun D. Singh, Bertil E. Damato, Clinical Ophthalmic Oncology. Ed. Saunder Elsevier. 2007; 6: 403 – 504
6. Wright, Kenneth W., Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Ed. Harcourt. 2000; 10: 111 – 116
7. Kanski, Jack J., Oftalmología Clínica. Ed. Elsevier. 2006; 5ª edición. 342 – 347.
8. Mohammed AM, Constitutional retinoblastoma gene deletion in Egyptian patients, World J Pediatr, 5 (3): 222 – 5, agosto 2009
9. MacCarthy A, Pattemal occupation and retinoblastoma: a case – control study based on data for Great Britain 1962 – 1999, Occup Environ Med, 66 (10): 644 – 9, octubre 2009
10. Conklin JF, Keeping an eye on retinoblastoma control of human embryogenic stem cell, J Cell Biochem, septiembre 2009
11. Aung L, Retinoblastoma: a recent experience at the National University Hospital, Singapore, Ann Acad Med Singapore, 38 (8): 693 – 8, agosto 2009
12. Barbosa RH, Constitutive RB1 mutation in a child conceived by in vitro fertilization: implications for genetic counseling, Med Genet; 10: 75, julio 2009
13. Nichols KE, Recent advances in retinoblastoma genetic research, Current Opinion Ophthalmology, 20 (5): 351 – 5, septiembre 2009

14. Ganguly A, Molecular karyotype of sporadic unilateral retinoblastoma tumors, *Retina*, 29 (7): 1002 - 12
15. Broaddus E, Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975 – 2004, *Br Journal Ophthalmology*, 93 (1): 21 – 3, enero 2009
16. Kadom N, Radiological reasoning: leukocoria in a child, *AJR Am J Roetgenol*, 191 (Sup 3): S40 – 4, septiembre 2008
17. Haider S, Leukocoria in children, *Journal Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 45 (3): 179 – 80, mayo 2008
18. Balmer A, Differential diagnosis of leukoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma, *Clin Ophthalmology*, 1 (4): 431 – 9, diciembre 2007
19. Saket RR, Anterior – segment retinoblastoma mimicking pseudoinflammatory angle – closure glaucoma: review of the literatura and the important role of imaging, *AJNR Am J Neuroradiology*, 30 (8): 1607 – 9, septiembre 2009
20. Shields CL, Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes, *Ophthalmology*, 115 (2): 2253 – 8, diciembre 2008
21. Alvarado – Castillo B, Clinical and metastatic characteristics in retinoblastoma, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 47 (2): 151 – 6, marzo – abril 2009
22. Antoneli CB, Trilateral retinoblastoma, *Pediatr Blood Cancer*, 48 (3): 306 – 10, marzo 2007
23. Badhu B, Clinical presentation of retinoblastoma in Eastern Nepal, *Clin Experiment Ophthalmology*, 33 (4): 386 – 9, agosto 2005
24. Dudea SM, Doppler ultrasound assessment of intraocular and orbital tumors, *Ophthalmology*, 51 (2): 87 – 92, 2007
25. Brisse HJ, Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlamina invasion with normal – size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison, *Pediatric Radiology*, 37 (7): 649 – 56, julio 2007
26. Schueler AO, High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma, *Br Journal Ophthalmology*, 87 (3): 330 – 5, marzo 2003

27. Honavar SG, Emerging options in the management of advanced intraocular retinoblastoma, *Br Journal Ophthalmology*, 93 (7): 848 – 9, julio 2009
28. Bekibele CO, Retinoblastoma: the challenges of management in Ibadan, Nigeria, *Journal Pediatric Hematolog Onc*, 31 (8): 552 – 5, agosto 2009
29. Lin P, Frontiers in the management of retinoblastoma, *Am Journal Ophthalmology*, 148 (2): 192 – 8, agosto 2009
30. Chan MP, Salvage external beam radiotherapy after failed primary chemotherapy for bilateral retinoblastoma: rate of eye and vision preservation, *Br Journal Ophthalmology*, 93 (7): 891 – 4
31. Shields CL, Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors, *Arch Ophthalmology*, 127 (3): 282 – 90, marzo 2009
32. Shields CL, Chemoreduction for group E retinoblastoma: comparison of chemoreduction alone versus chemoreduction plus low – dose external radiotherapy in 76 eyes, *Ophthalmology*, 116 (3): 544 – 551
33. Antczak C, Revisiting old ocSum" [drugs as novel agents for retinoblastoma: in vitro and in vivo antitumor activity of cardenolides, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50 (7): 3065 – 73, julio 2009
34. Kim H, Clinical Results of Chemotherapy based treatment in Retinoblastoma Patients: A Single Center Experience, *Cancer Res Treat*, 40 (4): 164 – 71, diciembre 2008
35. Shearer P, Carboplatin ototoxicity in retinoblastoma: onset and monitoring, *Pediatr Blood Cancer*, 53 (3): 517, septiembre 2009
36. Gunduz K, Metastatic retinoblastoma clinical features, treatment and prognosis, *Ophthalmology*, 113 (9): 1558 – 66, septiembre 2006
37. Vahedi A, Differential diagnosis of retinoblastoma: a retrospective study of 486 cases, *Journal Fr Ophthalmology*, 31 (2): 165 – 72, febrero 2008
38. Atchaneeyasakul LO, Prognostic factors and treatment outcomes of retinoblastoma in pediatric patients: a single – institution study, *Jpn Journal Ophthalmology*, 53 (1): 35 – 9, enero 2009

39. Inskip PD, New malignancies following childhood cancer in the United States 1993 – 2002, *Int J Cancer*, 121 (10): 2233 – 40, noviembre 2007
40. Aerts, Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institut Curie, *Eur J Cancer*, 40 (10): 1522 – 9, julio 2004
41. Moppett J, Second malignancies in children: the usual suspects?, *Eur J Radiol*, 38 (3): 235 – 48, junio 2001
42. Smith LM, Incidence and management of secondary malignancies in patients with retinoblastoma and Ewing's sarcoma, *Oncology (Williston Park)*, 5 (5): 135 – 41, mayo 1991
43. Robison LL, Second tumors after treatment of childhood malignancies, *Hematol Oncol Clin North Am*, 7 (2): 401 – 15, abril 1993
44. Abramson DH, Non – ocular cancer in retinoblastoma survivors, *Trans Sect Ophthalmology Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 81 (3 pt 1): 454 – 7, mayo – junio 1976
45. Liang SX, A high – grade primary leiomyosarcoma of the bladder in a survivor of retinoblastoma, *Arch Pathol Lab Med*, 125 (9): 1231 – 4, septiembre 2001
46. Mohney BG, Second non – ocular tumors in survivors of hereditary retinoblastoma and prior radiation therapy, *Am J Ophthalmol*, 126 (2): 269 – 77, agosto 1998
47. Marees T, Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow – up, *J Natl Cancer Inst*, 100 (24), 1771 – 9, diciembre 2008
48. Dickman PS, Malignancy after retinoblastoma: secondary cancer or recurrence?, *Hum Pathol*, 28 (2), 200 – 5, febrero 1997
49. Fontanesi J, Second malignant neoplasm in children with retinoblastoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience, *Ophthalmic Genet*, 16 (3), 105 – 8, septiembre 1995
50. Eng C, Mortality from second tumors among long – term survivors of retinoblastoma, *J Natl Cancer Inst*, 85 (14): 1121 – 8, julio 1993

51. Smith MB, Forty. – year experience with second malignancies after treatment of childhood cancer: analysis of outcome following the development of the second malignancy, *J Pediatr Surg*, 28 (10), 1342 – 8, discussion 1348 – 9, octubre 1993
52. Smith LM, Aggressive management of second primary tumors in survivors of hereditary retinoblastoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17 (3), 499 – 505, septiembre 1989
53. Howrey RP, Sebaceous gland carcinoma: a subtle second malignancy following radiation therapy in patients with bilateral retinoblastoma, *Cancer*, 83 (4), 767 – 71, agosto 1998
54. Hausmann N, Second non – ocular tumors in cured unilateral retinoblastoma patients, *J Cancer Res Clin Oncol*, 117 (1), 1991
55. Abramson DH, Third (fourth and fifth) non – ocular tumors in survivors of retinoblastoma, *Ophthalmology*, 108 (10), 2001
56. Wenzel CT, Second malignant neoplasms of the head and neck in survivors of retinoblastoma, *Ear Nose Throat J*, 80 (2), 2001
57. Dunkel IJ, Outcome of patients with a history of bilateral retinoblastoma treated for a second malignancy: the memorial Sloan – Kettering experience, *Med Pediatr Oncol*, 30 (1), 1998
58. Guclu Pinarli F, Second primary mesenchymal sarcoma in a patient with bilateral retinoblastoma, *Pediatr Hematol Oncol*, 21 (6), 2004
59. Escobar – Cuartas F, Malignant fibrous histiocytoma of the orbit as second tumor in a case of bilateral retinoblastoma, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 50 (10), 1993
60. Abramson DH, Second non – ocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation – related risk, *Ophthalmology*, 105 (4), 1998
61. Hasegawa T, Second primary rhabdomyosarcomas in patients with bilateral retinoblastoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study, *Am J Surg Pathol*, 22 (11), 1998

62. Helton KJ, Bone tumors other than osteosarcoma after retinoblastoma, *Cancer*, 71 (9), 1993
63. Survival rate and risk factors for patients with retinoblastoma in Japan. The committee for the National Registry of Retinoblastoma, *Jpn J Ophthalmol*, 36 (2)

ANEXO #1

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo	Variedad	Escala	Unidades
Tipo retinoblastoma	Tumor intraocular originado células de la retina	Tumor presente en 1 o 2 ojos	Cualitativa	Nominal	Dicotomica	Unilateral Bilateral
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	A partir de la fecha de nacimiento al momento del diagnóstico de retinoblastoma	Cuantitativa	Numérica continua	De intervalo	Meses
Sexo	Condición orgánica de los seres vivos	Diferencia de características sexuales	Cualitativa	Nominal	Dicotomica	Masculino Femenino
Quimioterapia	Tratamiento de las enfermedades por medio de productos químicos	Medicamentos intravenosos utilizados en el tratamiento del retinoblastoma	Cualitativa	Nominal	Dicotomica	Si No
Esquema de quimioterapia	Tratamiento de las enfermedades por medio de productos químicos	Esquemas de tratamiento	Cualitativa	Nominal	Politómica	Esquema 1 (Vinc-VP16 y Cb) Otro esquema
Otro esquema de quimioterapia	Tratamiento de las enfermedades por medio de productos químicos	Esquema de tratamiento distinto al protocolo nacional (esquema 1)	Cualitativa	Nominal	Politómica	Cual?
Radioterapia	Tratamiento de las enfermedades mediante radiaciones	Radiación orbitaria utilizada para el tratamiento del retinoblastoma	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Si No
Dosis de radioterapia por sesión	Tratamiento de las enfermedades mediante radiaciones	Dosis de radiación aplicada por sesión	Cuantitativa	Numérica	Continua	Gy /sesión
Dosis total de radioterapia recibida	Tratamiento de las enfermedades mediante radiaciones	Dosis total de radiación recibida	Cuantitativa	Numérica	Continua	Gy acumulados
Cirugía	Parte de la medicina que tiene por objetivo curar las enfermedades por medio de operación	Procedimiento quirúrgico utilizado en el tratamiento del retinoblastoma	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Si No

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo	Variedad	Escala	Unidades
Tipo de Cirugía	Parte de la medicina que tiene por objetivo curar las enfermedades por medio de operación	Procedimiento quirúrgico que se realizo	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1. Enucleación 2. Exenteración
Segunda neoplasia	Tumor secundario a un tumor primario o a su tratamiento	Tumor secundario a retinoblastoma o a su tratamiento confirmado por estudio histopatológico	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Si No
Tipo de segunda neoplasia	Tumor secundario a un tumor primario o a su tratamiento	Tumor secundario a retinoblastoma o a su tratamiento	Cualitativa	Nominal	Politómica	Osteosarcoma Sarcoma tejidos blandos Etc....
Localización de la segunda neoplasia	Tumor secundario a un tumor primario o a su tratamiento	Sitio anatómico donde se localiza la segunda neoplasia	Cualitativa	Nominal	Politómica	Cráneo, Orbita, Pierna, etc.
Muerte		Fallecimiento causado por el retinoblastoma, segunda neoplasia o tratamientos recibidos	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Si No

9. Esquema de quimioterapia recibido:

1|Vincristina, etoposido, carboplatino

2. |Otro_____

10. Radioterapia: 1|Si| 2| No|

11. Dosis de radioterapia por sesión: [____Gy/sesión]

12. Dosis total de radioterapia recibida: [____Gy acumulados]

13. Cirugía: 1|Si| 2| No|

14. Tipo de cirugía: 1.|Enucleación| 2. |Exenteración|

15. Segunda neoplasia: 1|Si| 2| No|

16. Tipo de segunda neoplasia: _____

17. Localización de la segunda neoplasia: _____

18. Muerte: 1|Si| 2| No|