

11256



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GOMEZ "
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
CLINICA Y EXPERIMENTAL

¿ES LA EXTENSIÓN DE LA NECROSIS TUMORAL
UN FACTOR DE MAL PRONOSTICO EN NIÑOS
CON RETINOBLASTOMA ESPORÁDICO?.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

SUBESPECIALISTA EN PATOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. BRICIA ARACELI DEL ROSARIO TAMAYO

ASESORES

DRA. MA. LOURDES CABRERA MUÑOZ
DR. STANISLAW SADOWINSKI PINE
DRA. M. ARGELIA ESCOBAR SANCHEZ
DRA. AURORA MEDINA SANSON
DR. MARCO RAMIREZ ORTIZ

MEXICO, D.F.

2004.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

Y R Peña

Dra. Rocio Peña Alonso
Subdirectora de Investigación
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez "



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2004

E. Sadowinski

Dr. Stanislaw Sadowinski Pine
Jefe del departamento de Patología Clínica y Experimental
Profesor titular del curso de Patología Pediátrica
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez "

E. Sadowinski P.

Dr. Stanislaw Sadowinski Pine
Jefe del Depto. De Patología Clínica y Experimental
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"Federico Gómez "

[Handwritten Signature]

Dra. Ma. de Lourdes Cabrera Muñoz
Médico adscrito al Depto. De Patología Clínica y Experimental
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez "

[Handwritten Signature]

Dra. Ma. Argelia Escobar Sánchez
Médico adscrito al Depto. De Patología Clínica y Experimental
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez "

[Handwritten Signature]

Dra. Aurora Medina Sansón
Jefe del departamento de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez "

[Handwritten Signature]

Dr. Marco Ramírez Ortiz
Médico adscrito al departamento de Oftalmología pediátrica
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez "

[Handwritten Signature]
SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM



DEDICATORIAS:

Con todo mi amor y agradecimiento eterno a mis padres

Con profunda admiración y respeto al Dr. Sadowinski y a la Dra. Cabrera

Gracias Dra. Escobar y Dr. Pérez Peña por compartir conmigo mas allá de la patología

INDICE:

ANTECEDENTES.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	5
HIPÓTESIS.....	5
OBJETIVOS.....	5
MATERIAL Y METODO.....	6
CONSIDERACIONES ETICAS.....	7
RESULTADOS.....	8
CONCLUSIONES.....	22
DISCUSIÓN.....	23
ANEXOS.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27

ANTECEDENTES

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular mas frecuente en la población pediátrica. Es una neoplasia de origen neuroblástico que se origina de cualquier capa de la retina de uno o ambos ojos. Fue descrito en 1809 por James Wardrop, y a través de los años se han propuesto diversos nombres. Virchow lo denominó glioma de la retina y Flexner lo llamó neuroepitelioma, sin embargo, en 1922 Verhoeff concluyó que el tumor era derivado de células retinianas indiferenciadas llamadas retinoblastos y propuso el término retinoblastoma, mismo que la Sociedad Oftalmológica Americana adoptó en 1926¹

Se sabe que la pérdida de ambos alelos de un gen supresor tumoral denominado gen Rb que se localiza en el cromosoma 13 q 14 origina la aparición del retinoblastoma. Genéticamente se clasifica como hereditario si se origina como una mutación germinal y esporádico si se produce por una mutación somática. Aproximadamente el 35% son hereditarios e incluyen a todos los casos bilaterales y el 10% de retinoblastomas unilaterales. El 65% restante corresponde a retinoblastoma esporádico^{2,11}

Se ha reportado una incidencia que varía de 1 en 16 000 a 1 en 34 000 nacidos vivos, sin predilección por grupo racial o género. En Estados Unidos, el 3.2 % de todas las neoplasias malignas pediátricas corresponden a retinoblastomas, y en el Hospital Infantil de México se reporta aproximadamente el 5%¹⁰. La mayoría de los retinoblastomas esporádicos ocurren en niños menores de 3 años, con un promedio de edad al diagnóstico de 18 meses. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al estadio, sin embargo, hasta el 90% se manifiestan inicialmente con leucocoria. Otras manifestaciones incluyen estrabismo, anisocoria, nistagmus, desprendimiento de retina, y en casos avanzados proptosis. El tumor generalmente es indoloro a menos que haya glaucoma o se acompañe de un proceso inflamatorio¹². Se han establecido diversos sistemas de estadificación clínica, siendo el mas utilizado en nuestro medio el de Howarth y Pratt⁹ (anexo 1). El hallazgo de una o mas lesiones retinianas con calcificaciones en la tomografía axial computarizada es altamente sugestiva de retinoblastoma¹⁻³

Algunos procesos benignos pueden simular un retinoblastoma, como endoftalmitis por *Toxocara cannis*, hiperplasia vítrea primaria persistente o Enfermedad de Coats.

Las características macróscopicas del retinoblastoma dependen del patrón de crecimiento. Este puede ser endofítico si crece desde la superficie interna de la retina hacia el vítreo, exofítico si crece de la superficie externa de la retina hacia la coroides, produciendo una elevación y desprendimiento de la retina, y mixto, que es el más común y combina ambos patrones de crecimiento. Histológicamente es una neoplasia constituida por mantos y nidos de células pequeñas, redondas, de núcleo basófilo y escaso citoplasma con formación de rosetas en grado variable. Las rosetas de Flexner-Wintersteiner se caracterizan por células cúbicas o columnares bajas dispuestas alrededor de una luz central con núcleos basales. Las flouretas representan un intento de la neoplasia de diferenciación hacia fotorreceptores. De acuerdo al porcentaje de rosetas encontradas en el tumor se establece el grado de diferenciación. El retinoblastoma se acompaña de extensa actividad mitótica, calcificaciones múltiples y necrosis en grado variable.^{1,2,4}

El retinoblastoma puede mostrar un crecimiento rápidamente invasor, y si no es tratado, crece destruyendo la arquitectura interna del ojo. Se requieren aproximadamente 6 meses desde que el retinoblastoma produce el primer síntoma hasta que se sale e invade estructuras extraoculares³.

La diseminación de las células tumorales puede efectuarse por 3 vías: infiltración directa, diseminación hematogena y diseminación linfática. Se ha establecido que cuando el tumor invade al nervio óptico a una distancia de 10 mm o más desarrollará diseminación de células neoplásicas a líquido cefalorraquídeo con siembra tumoral a leptomeninges de base del cerebro y a médula espinal. La invasión extraocular y la invasión a coroides constituyen un incremento del riesgo de diseminación hematogena, ya que las células neoplásicas entran rápidamente a la circulación y originan metástasis a distancia. La diseminación linfática ocurre principalmente en aquellos tumores de localización anterior o con extensión extraocular masiva, ya que aun cuando no hay

linfáticos intraoculares, la conjuntiva bulbar y párpados contienen gran cantidad de ellos y permiten una vía de diseminación a ganglios linfáticos regionales ^{3,5,6}.

Se ha reportado que aproximadamente el 10% de los pacientes con retinoblastoma desarrolla metástasis, y que éstas generalmente ocurren dentro del primer año del diagnóstico. Kopelman y cols reportan que la sobrevida en pacientes con retinoblastoma metastásico es de 6.4 meses, y que las metástasis hematógenas frecuentemente son precedidas por invasión tumoral a ganglios linfáticos regionales ^{3,7,8}. El 50% de las metástasis ocurren al sistema nervioso central con involucro a cerebro, meninges o médula espinal. El 40% corresponde a metástasis a distancia, con mayor frecuencia a hueso, médula ósea, hígado y pulmones. El 10% lo constituye la extensión local del tumor a huesos y tejidos blandos de órbita y ganglios linfáticos ².

Se han establecido criterios de mal pronóstico entre los que se incluyen datos clínicos como exoftalmos, presencia de cataratas y pseudohipopion, además de parámetros histológicos como invasión extraocular, invasión al nervio óptico, invasión a lámina cribosa, invasión a coroides y límite quirúrgico del nervio óptico ^{5,6}.

En los últimos años, la sobrevida del paciente con retinoblastoma ha mejorado considerablemente gracias al diagnóstico temprano e introducción de nuevos tratamientos como la quimioterapia adyuvante, sin embargo, es trascendental identificar en forma oportuna a aquellos pacientes con potencial riesgo de desarrollar metástasis para poder ofrecer un tratamiento óptimo y oportuno. A pesar de que es una neoplasia potencialmente curable, con una sobrevida de 95% cuando el tumor se encuentra confinado dentro del ojo, el pronóstico se empobrece cuando hay extensión extraocular ya que hasta 92% de los pacientes mueren. Recientemente se ha reportado que la necrosis extensa del tumor y de estructuras intraoculares se asocia a un riesgo elevado de desarrollo de metástasis, sin embargo, el número de pacientes estudiados es pequeño

^{8,13,14}

Actualmente, se utilizan diversos tratamientos que se establecen de acuerdo al estadio clínico. Generalmente, los retinoblastomas esporádicos al momento del diagnóstico son tumores grandes y sólo el 20% tienen criterios de tratamiento de salvamento como la fotocoagulación y crioterapia, que se emplean en retinoblastomas pequeños menores de

4.5 mm de diámetro. La enucleación está indicada en todo tumor unilateral que ocupa más del 50% del globo ocular o en aquellos que dejen pocas probabilidades de retina

viable para visión. La radioterapia adyuvante a la cavidad está indicada si hay infiltración al margen quirúrgico del nervio óptico ¹⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿ La extensión de la necrosis tumoral es un factor de mal pronóstico en niños con retinoblastoma esporádico?

JUSTIFICACIÓN:

En el Hospital Infantil de México, por ser un hospital de referencia, se reciben al año aproximadamente 12 pacientes con retinoblastoma esporádico que requieren de tratamiento quirúrgico. Se sabe que la presencia de metástasis empobrece el pronóstico de estos pacientes, ya que la mortalidad es cercana al 100% independientemente del tratamiento establecido. En la valoración histopatológica de los ojos enucleados con diagnóstico de retinoblastoma se utilizan los criterios establecidos, los cuales no incluyen la valoración de la necrosis tumoral y de los tejidos intraoculares no tumorales, a pesar de que la presencia de necrosis es una característica constante. Es importante comprobar si la presencia de necrosis tumoral constituye un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis y por lo tanto constituye un factor pronóstico desfavorable en pacientes con retinoblastoma.

OBJETIVO

Determinar si la presencia de necrosis extensa (> 75%) del tumor y la necrosis de estructuras intraoculares en niños con retinoblastoma esporádico son factores de riesgo para el desarrollo de metástasis.

HIPÓTESIS

La necrosis tumoral > 75% y la necrosis de estructuras intraoculares son factores de mal pronóstico en niños con retinoblastoma esporádico y se asocian con un riesgo mayor de presentar metástasis.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal

UNIVERSO DE TRABAJO:

El presente estudio incluyó 52 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma esporádico los cuales fueron seleccionados del archivo del departamento de Patología Clínica y Experimental del Hospital Infantil de México que contaron con laminillas histológicas y expediente clínico del periodo comprendido del 1° de enero de 1996 al 31 de diciembre del 2003.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

52 pacientes

SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Criterios de inclusión:

- Niños y niñas menores de 16 años
- Contar con expediente clínico completo
- Contar con laminillas y bloques de parafina

Criterios de exclusión:

- Historia familiar de retinoblastoma
- Terapia neoadyuvante

METODO

Se revisó el expediente clínico de cada paciente y se obtuvieron datos demográficos, lado afectado, presentación clínica, tratamiento y evolución. Se revisaron los informes histopatológicos y los cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina eosina de los ojos enucleados de cada caso y se determinó el patrón de crecimiento tumoral, grado de diferenciación basado en el porcentaje de rosetas en relación con el área tumoral total, presencia y extensión de la necrosis tumoral determinado en porcentaje de acuerdo a la siguiente escala: 0: ausente 1:<25% 2:<50% 3:<75% y 4:>75%. También se determinó la presencia o ausencia de necrosis de estructuras intraoculares, infiltración a coroides, infiltración a lámina cribosa, lesión neoplásica en límite quirúrgico del nervio óptico y presencia de trombos tumorales en vasos

intratumorales. Las laminillas fueron evaluadas por 2 patólogos y 1 tesista y los resultados se compararon con los consignados en el informe histopatológico original.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Por ser un estudio retrospectivo con expedientes y material del archivo del Departamento de Patología Clínica y Experimental no es necesaria una carta de consentimiento informado

RESULTADOS:

Características clínicas.

Se estudiaron 52 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma esporádico, de los cuales 29 fueron hombres (55.7%) y 23 mujeres (44.3%). El promedio de edad al momento de la enucleación fue de 29.6 meses con un rango de 3 a 72 meses. El ojo derecho estuvo afectado en 26 casos (50%) y el izquierdo en 26 casos (50%). (figura 1,2,3)

La leucocoria constituyó el signo de presentación inicial de la enfermedad en 47 niños (90.3%). Se observaron otras manifestaciones clínicas como disminución de la agudeza visual, epifora, desviación de la mirada, hiperemia conjuntival y proptosis (tabla 1)

El promedio de seguimiento fue de 41.33 meses (3.4 años) con un rango de 2 a 92 meses.

La evolución fue la siguiente: 38 niños (73%) están vivos sin enfermedad, 10 pacientes (19.23%) murieron con enfermedad y 4 pacientes (7.6%) se ignora. En la tabla 2 se correlaciona el estadio clínico con la supervivencia del paciente.

El intervalo entre el diagnóstico y la muerte varió de 2 a 24 meses con un promedio de 6.7 meses. De los pacientes fallecidos, 9 (90%) tenían metástasis a cerebro, 2 de ellos además afección neoplásica meníngea y a médula espinal, y uno presentó también neuroinfección por ECHOvirus. El paciente restante murió de colitis neutropénica y sepsis relacionada a la administración de quimioterapia.

TABLA I

Características clínicas de los pacientes con retinoblastoma esporádico

No. caso	Género	Edad (meses)	Lado	Manifestaciones clínicas	Tratamiento	Evolución	Seguimiento (meses)
1	M	15	D	Leucocoria	Qx	VSE	15
2	M	12	I	leucocoria	Qx	VSE	15
3	F	42	I	leucocoria	Qx	VSE	18
4	F	27	D	leucocoria	Qx+Qt	VSE	12
5	F	26	D	leucocoria	Qx+Qt	MCE	5
6	F	23	I	Leucocoria, edema palpebral	Qx+Qt	MCE	6
7	F	19	D	Leucocoria	Qx	VSE	15
8	F	53	I	Leucocoria, cefalea	Qx+Qt	VSE	10
9	F	12	D	Desviación de Mirada	Qx+Qt	VSE	12
10	F	61	I	Leucocoria, desviación de Mirada	Qx	VSE	31
11	M	9	D	Leucocoria, desviación de mirada, disminución de la visión	Qx+Qt	VSE	24
12	M	3	D	Leucocoria, aumento de volumen	Qx	VSE	28
13	M	37	D	Leucocoria	Qx	VSE	22
14	F	28	I	Leucocoria	Qx+Qt	VSE	32
15	M	72	I	Exoftalmos, hiperemia conjuntival	Qx+Qt	DESC	31
16	F	36	D	Exoftalmos	Qx	DESC	4
17	M	32	D	Desviación de la mirada	Qx+Qt	VSE	30
18	M	6	D	Leucocoria	Qx	VSE	54
19	M	24	D	Leucocoria, amaurosis	Qx+Qt	VSE	48
20	M	19	I	Leucocoria	Qx+Qt+Rt	VSE	42
21	M	28	I	Leucocoria, epífora,	Qx+Qt+Rt	MCE	24
22	F	3	I	Leucocoria	Qx+Qt+Rt	VSE	48
23	M	24	I	Leucocoria	Qx+Qt	VSE	36
24	M	24	D	Leucocoria	Qx+Qt+Rt	VSE	38
25	M	55	D	Leucocoria	Qx+Qt+Rt	VSE	41
26	M	38	D	Leucocoria	Qx	VSE	48
27	F	26	I	Leucocoria, disminución visión	Qx+Qt+Rt	MCE	2
28	M	20	D	Leucocoria, hiperemia, aumento vol.	Qx+Qt+Rt	VSE	44
29	F	6	i	Leucocoria, disminución visión	Qx	VSE	64
30	F	38	I	Leucocoria, disminución	Qx+Qt+Rt	VSE	60

				visión			
31	M	34	D	Desviación mirada, amaurosis	Qx	VSE	64
32	M	60	D	Leucocoria, epifora, hiperemia	Qx+Qt+Rt	MCE	11
33	F	36	D	Leucocoria, hiperemia	Qx+Qt+Rt	VSE	74
34	M	33	D	Leucocoria, desviación mirada	Qx+Qt	VSE	71
35	M	8	I	Leucocoria, proptosis, dolor ocular	Qx+Qt	VSE	70
36	M	48	D	Leucocoria, desviación Mirada, proptosis	Qx+Qt	MCE	6
37	F	24	I	Leucocoria, desviación Mirada	Qx+Qt+Rt	VSE	86
38	M	9	D	Leucocoria, fotofobia	Qx+Qt	VSE	88
39	M	18	D	Leucocoria, hiperemia, bufoftalmos	Qx+Qt	VSE	85
40	M	34	I	Proptosis, hiperemia	Qx+Qt	VSE	72
41	F	18	I	Proptosis, hiperemia	Qx+Qt	MCE	5
42	M	36	I	Leucocoria, proptosis	Qx+Qt+Rt	MCE	3
43	F	24	I	Leucocoria	Qx+Qt	VSE	85
44	M	19	I	Leucocoria, aumento de volumen	Qx	VSE	84
45	M	48	I	Leucocoria, desviación Mirada	Qx+Qt+Rt	VSE	73
46	F	5	D	Leucocoria	Qx+Qt	MCE	3
47	F	24	I	Leucocoria, disminución visión	Qx	VSE	81
48	M	36	D	Leucocoria	Qx+Qt	VSE	90
49	M	72	I	Leucocoria, disminución visión	Qx+Qt+Rt	MCE	2
50	F	31	D	Aumento de volumen, dolor, epifora	Qx+Qt	DESC	5
51	F	11	I	Leucocoria, disminución visión	Qx	VSE	92
52	F	40	I	Leucocoria, disminución visión, desviación de la mirada	Qx	VSE	92

Qx: Tratamiento quirúrgico

Qt: Quimioterapia Rt: Radioterapia

VSE: Vivo sin enfermedad

MCE: Muerte con enfermedad Desc: Desconocido

Tabla 2: Correlación de estadio clínico del retinoblastoma esporádico con sobrevida

Estadio clínico	I	II	III	IV	Total
VSE	11	22	6	0	39
MCE	0	2	3	5	10
Desc.	0	0	3	0	3
	11	24	12	5	52

El tratamiento se proporcionó acorde al estadio clínico del paciente. Se indicó solo tratamiento quirúrgico a 16 pacientes (30.76%), y tratamiento quirúrgico mas adyuvante a los restantes 36 (69.23%), de los cuales, 23 recibieron quimioterapia (44.23%) y 13 (25%) recibieron una combinación de quimioterapia mas radioterapia.

Fig. 1: Distribución por género

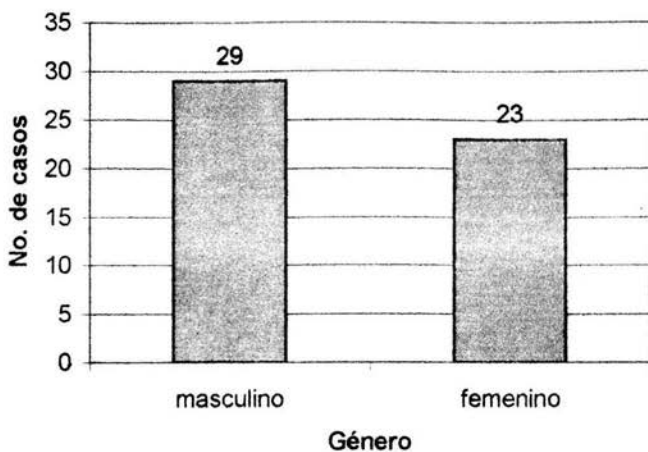


Fig. 2: Lado afectado

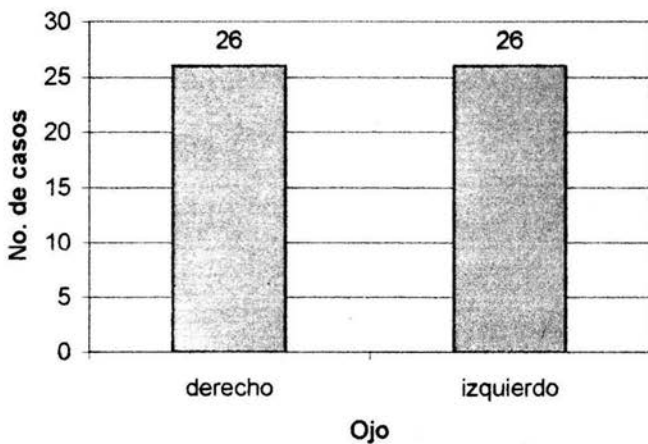
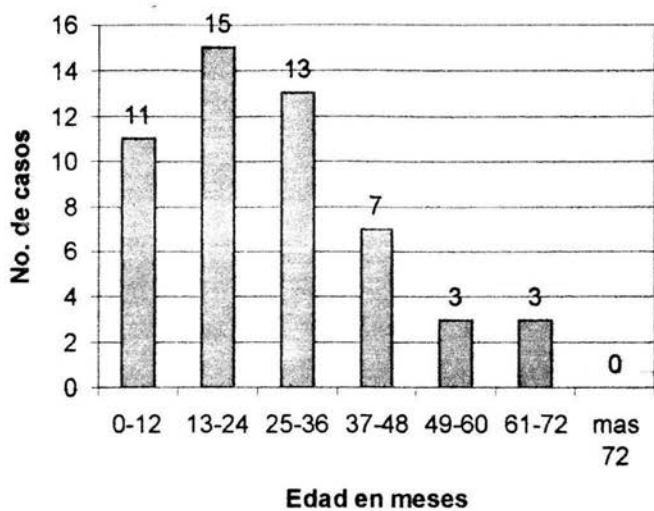


Fig. 3: Distribución por edad



Características histopatológicas:

Como se muestra en la tabla 3, el patrón de crecimiento tumoral en 10 casos (19.23%) se clasificó como endofítico y en 42 casos (80.76%) como mixto. Ninguno mostró un patrón de crecimiento exofítico. El grado de diferenciación en 12 tumores (23.07%) fue bien diferenciado, en 19 (36.53%) moderadamente diferenciado y en 21 (40.38%) poco diferenciado. (fig 4 y 5)

Se identificó necrosis tumoral de extensión variable en 44 casos (84.61%), de los cuales 14 correspondió a una extensión < 25%, 12 a < 50%, 11 a < 75% y 7 casos (13.46%) mostraron una extensión mayor del 75%.(fig. 6). La tabla 4 muestra la correlación de la necrosis tumoral con la sobrevida del paciente.

La relación del porcentaje de necrosis y grado de diferenciación se muestra en la tabla 5 y fig. 7

La necrosis de estructuras intraoculares (retina, cuerpos ciliares, cristalino, coroides) estuvo presente en 13 casos (25 %).

La infiltración a coroides estuvo presente en 40 tumores (76.92%), la infiltración a lámina cribosa en 34 (65.38%) y se observó lesión neoplásica en borde quirúrgico del nervio óptico en 17 casos (32.69%). Ninguno de los retinoblastomas mostró trombos tumorales en vasos intratumorales.

De acuerdo a la clasificación de Howarth y Pratt (St Jude), 11 casos se clasificaron como estadio I, 24 como estadio II, 12 como estadio III y 5 como estadio IV. (Fig. 8)

Tabla 3: Características histopatológicas de los retinoblastomas

No caso	Patrón de crecimiento	Grado de diferenciación	Necrosis tumoral	Necrosis Estructuras intraoculares	Infiltración a coroides	Infiltración a Lámina cribosa	Infiltración a borde qx del nervio óptico.	Trombos intratumorales
1	endofítico	Poco	4	si	no	no	no	No
2	endofítico	moderadamente	0	no	no	no	no	No
3	mixto	moderadamente	1	no	si	si	no	No
4	mixto	moderadamente	3	no	si	si	no	No
5	mixto	poco	3	no	si	si	Si	No
6	mixto	poco	4	si	si	si	Si	No
7	mixto	bien	0	no	no	no	no	No
8	mixto	bien	1	no	si	si	no	No
9	endofítico	moderadamente	0	no	si	no	no	No
10	mixto	bien	1	no	no	no	no	No
11	mixto	poco	4	si	si	si	no	No
12	endofítico	moderadamente	3	no	si	si	no	No
13	mixto	bien	2	no	si	si	no	No
14	mixto	bien	0	no	no	no	no	No
15	mixto	poco	4	si	si	si	si	No
16	mixto	poco	1	si	si	si	si	No
17	mixto	poco	3	no	si	si	no	No
18	endofítico	bien	1	no	no	no	no	No
19	mixto	poco	1	no	si	no	no	No
20	mixto	poco	2	no	si	si	si	No
21	mixto	poco	2	si	si	si	no	No
22	endofítico	bien	3	no	si	si	no	No
23	mixto	moderadamente	0	no	si	si	si	No
24	mixto	bien	2	no	si	si	no	No
25	mixto	poco	2	no	si	si	si	No
26	endofítico	moderadamente	1	no	no	no	no	No
27	mixto	moderadamente	3	si	si	si	si	No
28	mixto	moderadamente	4	si	si	si	si	No
29	mixto	poco	4	si	si	no	no	No
30	endofítico	poco	3	no	si	si	no	No
31	mixto	bien	1	no	no	no	no	No
32	mixto	moderadamente	1	no	si	si	si	No
33	mixto	moderadamente	1	no	no	si	no	No
34	mixto	moderadamente	3	no	si	si	no	No
35	mixto	bien	0	no	si	no	no	No
36	poco	moderadamente	2	no	si	si	si	No
37	mixto	poco	2	no	si	si	si	No
38	mixto	moderadamente	1	no	si	no	no	No
39	mixto	moderadamente	1	no	si	si	no	No
40	mixto	bien	2	no	no	si	si	No
41	mixto	moderadamente	3	si	si	si	si	No
42	mixto	moderadamente	3	si	si	si	si	No
43	mixto	poco	1	no	no	no	no	No
44	mixto	poco	3	si	si	no	no	No
45	mixto	moderadamente	2	no	si	si	si	No
46	mixto	bien	0	no	si	no	no	No
47	mixto	poco	2	no	si	si	no	No
48	endofítico	poco	2	no	si	no	no	No
49	mixto	poco	1	si	si	si	si	No
50	mixto	poco	4	si	si	si	si	No
51	endofítico	moderadamente	0	no	no	no	no	No
52	mixto	poco	2	no	no	si	no	No

Fig. 4: Grado de diferenciación del tumor

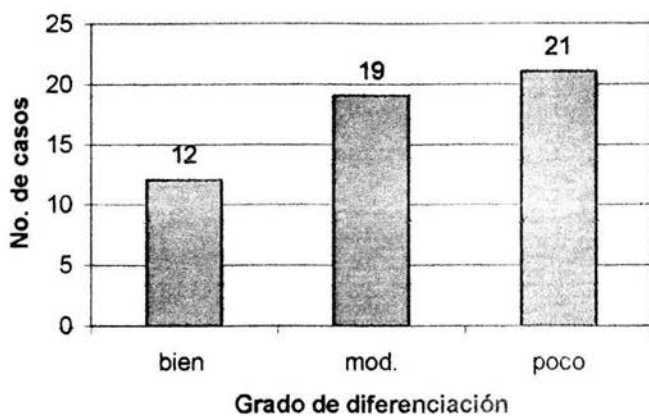


Fig. 5: Patrón de crecimiento del tumor

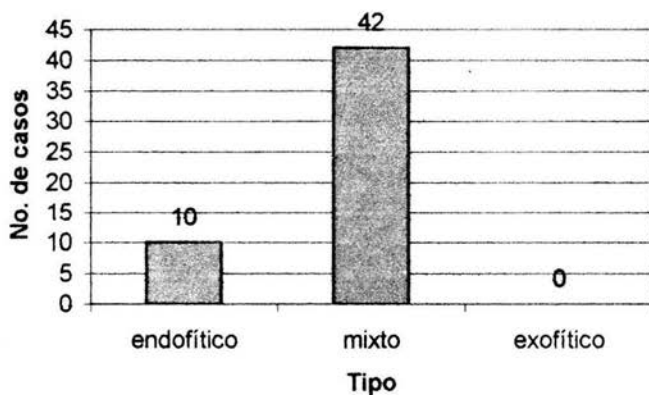


Fig. 6: Correlación de necrosis tumoral con estadio clínico

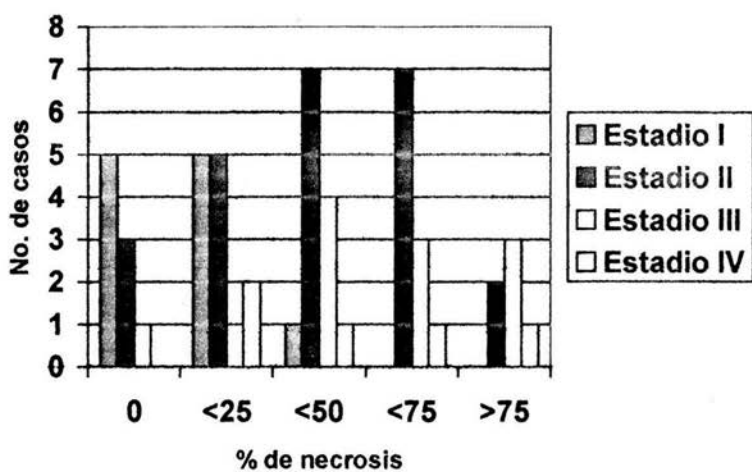


Tabla 4: Correlación de porcentaje de necrosis tumoral con sobrevida

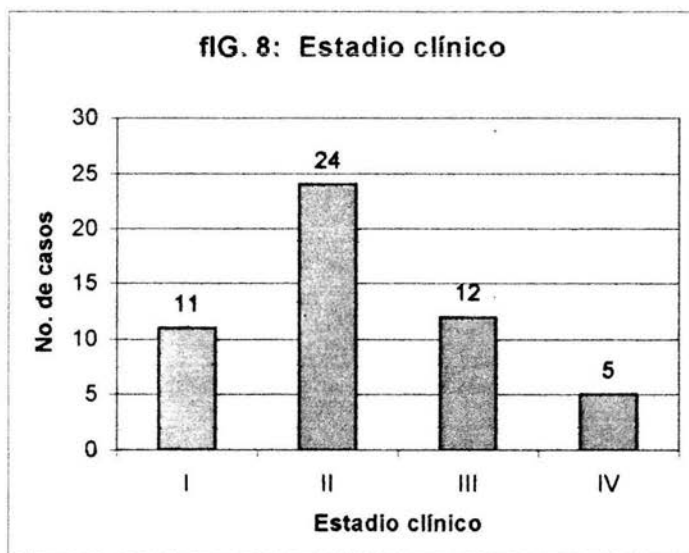
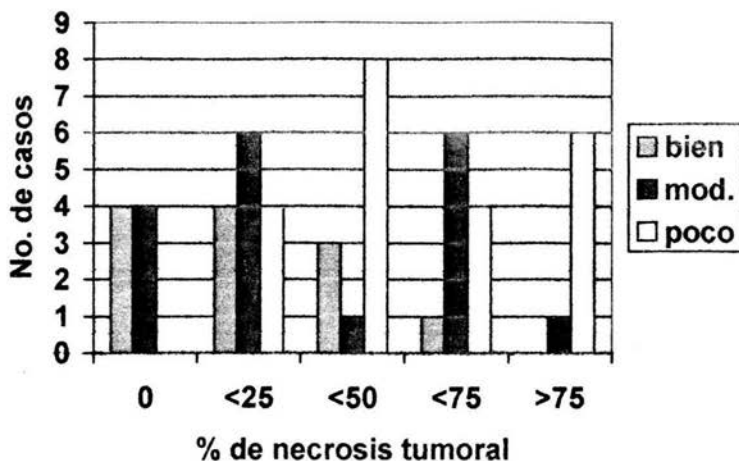
Necrosis	0%	<25%	<50%	<75%	>75%	Total
VSE	7	11	10	7	4	39
MCE	1	2	2	4	1	10
Desc.	0	1	0	0	2	3
	8	14	12	11	7	52

VSE: Vivo sin enfermedad MCE: Muerte con enfermedad Desc: Se desconoce

Tabla 5: Correlación de extensión de necrosis tumoral con grado de diferenciación

Necrosis	0 %	< 25%	< 50%	< 75%	> 75%
Bien	4	4	3	1	0
Moderadamente	4	6	2	6	1
Poco	0	4	7	4	6
	8	14	12	10	7

Fig. 7: Correlación de necrosis tumoral con grado de diferenciación



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Faltan páginas

N° 20-21

CONCLUSIONES:

- 1.- La mayoría de los retinoblastomas (84.6%) mostraron necrosis tumoral que varió del 25 % a más del 75%.
- 2.- La necrosis tumoral > 75% no se asoció al grado de diferenciación del tumor ni a la sobrevida de los pacientes.
- 3.- La necrosis de las estructuras intraoculares en esta serie está relacionada con el tamaño del tumor y no se observaron trombos tumorales en vasos intratumorales.
- 4.- La evolución desfavorable de los pacientes está relacionada con el estadio clínico. Los pacientes con estadio IV desarrollaron metástasis a SNC con involucro de meninges, médula espinal y cerebro de acuerdo a lo previamente informado.
- 5.- En nuestra población, el retinoblastoma esporádico se diagnosticó en promedio a los 29.6 meses, sin predilección por género o lado afectado.
- 6.- La leucocoria constituyó el signo de presentación inicial de la enfermedad en el 90.3% de los pacientes.
- 7.- La mortalidad en general (19.23%) fue mayor que la reportada en la literatura, con un intervalo promedio entre el diagnóstico y la muerte de 6.7 meses.

DISCUSION:

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular mas común en la edad pediátrica. En nuestro hospital constituye aproximadamente el 5% de todas las neoplasias malignas.¹⁰

El retinoblastoma esporádico se diagnosticó a una edad mayor que lo referido en la literatura mundial (26.9 vs 18 meses), sin mostrar predilección por género ni lado afectado. En mas de 90% la leucocoria fue la manifestación clínica inicial detectada por los padres o familiares meses antes del diagnóstico.

A pesar de que el retinoblastoma es una neoplasia potencialmente curable, la sobrevida a 3 años en nuestros pacientes es del 80.3%, menor a lo reportado en la literatura, y está en relación a un diagnóstico tardío, ya que 32% de los casos correspondieron a un estadio clínico avanzado (EC III y IV). En el presente estudio, 9 pacientes desarrollaron metástasis a sistema nervioso central, todos con involucro a cerebro y 2 de ellos además con afección neoplásica a meninges y médula espinal. En nuestro hospital por protocolo se realiza toma de biopsia de médula ósea bilateral como parte de estudios de extensión, sin embargo, ningún paciente se documentó metástasis a distancia.

De los pacientes que murieron con enfermedad, el intervalo promedio entre el diagnóstico fue de 6.4 meses, similar a lo descrito en otras series^{3,7,8}

Desde el punto de vista histopatológico, el retinoblastoma es una neoplasia ampliamente estudiada. Se han identificado características histológicas que constituyen factores de mal pronóstico, entre las que clásicamente se incluye invasión tumoral extraocular, invasión al nervio óptico, e invasión al límite quirúrgico del nervio óptico, parámetros que están estrechamente vinculadas con afección neoplásica por contigüidad al sistema nervioso central. Otros datos de mal pronóstico lo constituyen la invasión a lámina cribosa y a corooides.

Sang y Albert reportaron en una revisión de 104 retinoblastomas la presencia de necrosis significativa en el 51%.² Chévez y Barrios asocian la necrosis con un alto riesgo de desarrollar metástasis⁸. En nuestro estudio, la necrosis tumoral fue un hallazgo histológico constante (84.61%), sin embargo, la necrosis tumoral extensa y la necrosis de estructuras intraoculares no se asociaron a un pronóstico adverso ni a

un riesgo mayor de desarrollar metástasis en nuestros pacientes. Esto puede ser explicado en parte por el tamaño de la muestra y el estadio clínico avanzado de los pacientes.

El diagnóstico histopatológico del ojo enucleado con retinoblastoma se realiza mediante estudio histológico de rutina y en la mayoría de los casos no se requiere de procedimientos especiales, sin embargo, es de vital importancia estandarizar el informe histopatológico en donde se incluya con precisión las estructuras afectadas, tipo de tumor, presencia de necrosis, tipo y extensión de la infiltración a coroides, además de la presencia de células neoplásicas en nervio óptico por fuera de la lámina cribosa y en límites quirúrgicos que permitan al clínico una estadificación adecuada y un tratamiento óptimo.

Anexo I:

CLASIFICACION Howarth y Pratt (St Jude) Cancer 1980, 45: 851-858

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

ANEXO 2:
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Caso No. _____

No. Quirúrgico

Reg. Hospitalario _____

Edad:

Sexo: M F

Ojo afectado: D I

Sintomatología:

Tratamiento:

Solo Tx Qx

Tx Qx + Qt

Tx Qx + Rt

Otro

Seguimiento:

Evolución:

Libre de enfermedad

Metástasis

Muerte con enfermedad

Muerte sin enfermedad

DATOS HISTOPATOLÓGICOS

Numero de laminillas examinadas: _____

Patrón de crecimiento:

Endofítico

Exofítico

Mixto

Grado de diferenciación:

Bien

Moderadamente

Poco

Necrosis tumoral:

0

1

2

3

4

Necrosis de estructuras intraoculares:

0

1

Infiltración a coroides:

0

1

Infiltración a lamina cribosa

0

1

Infiltración a borde quirúrgico del nervio optico

0

1

Trombos tumorales intratumorales y en vasos de coroides

0

1

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Mclean IW, Burnier MN, Ximmerma LE. Tumors of the eye and ocular adnexe. Fascicle 12. AFIP 1994
- 2.- Sang DN, Albert DM. Retinoblastoma: Clinical and histopathologic features. *Hum Pathol* 1982; 13 (2):133-147
- 3.- Khelfaoui F, Validire P, Auferin A, Quintana E, Micho J. Histopathologic risk factors in retinoblastoma. A retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996; 77 (6): 1206-13
- 4.- Beiswas J, Das D, Krishanakumar S, Shanmugam M. Histopathologic analysis of 232 eyes with retinoblastoma conducted in an Indian tertiary-care ophthalmic center. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40 (5): 265-7
- 5.- Wang AG, Hsu WM, Hsia WW, Liu JH, Yen MY. Clinicopathologic factors related to metastasis in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 38 (3): 166-171
- 6.- Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol* 2002; 47 (1): 1-16
- 7.- Jubran RF, Erdreich EA, Butturini A, Villablanca JG. Approaches to treatment for extraocular retinoblastoma. Children's Hospital Los Angeles experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (1): 31-34
- 8.-Chevez-Barrios P, Chong EM, Hurwitz RT. Association of necrotic retinoblastoma with high risk factors for metastasis. *Modern Pathology* 2004; 17 supp 1: 222 A
- 9.- Howarth D, Pratt W. *Cancer* 1980; 45: 851-858
- 10.- Sansón A, Martínez A. Pediatric Oncology at Hospital Infantil de México. *Ped Hem and Oncol* 2002, 19:383-87
- 11.- Shields C, Shields J. Retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40 (1): 6-9
- 12.- Abramson D, Frank C. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998, 123: 505-508
- 13.- Sigh A, Shields C. Prognostic factors in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37 (3):134-141
- 14.- Wang A, Hsu W. Clinicopathologic factors related to metastasis in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 38 (3): 136-143
- 15.- Nenadov M, Balmer A. First line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 18 (15): 2881-2887