

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11237

363



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

RETINOBLASTOMA. AVANCES TERAPEUTICOS

TESIS DE POSTGRADO

Que para recibir el Título en la Especialidad de

P E D I A T R I A

presenta

CONCEPCION VAZQUEZ MARTINEZ



MEXICO, D. F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

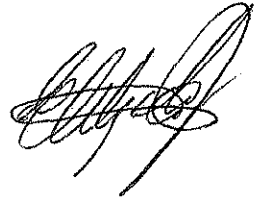
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DR. ENRIQUE ABOGADO RODRIGUEZ

Profesor titular del curso de Postgrado en
Pediatria Médica ante la UNAM en el centro
hospitalario "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



DRA. AURORA VALDIVIA MEDINA

Director de Tesis.

Médico Oncólogo Pediatra titular de la Clí
nica de Oncología Pediátrica del Centro Hos
pitalario "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



I. Q. MARGARITA LEZAMA COHEN


Asesor de tesis en el centro hospitalario
"20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

DR. HORACIO GARCIA ROMERO.

Jefe de Investigación del Centro Hospitalario
"20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

DR. EFRAIN PINEDA GUERRERO

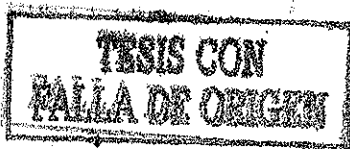
Jefe de enseñanza del Centro Hospitalario
"20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
DEFINICION.....	2
HISTORIA.....	3
EPIDEMIOLOGIA.....	5
ETIOLOGIA.....	6
ANATOMIA PATOLOGICA.....	8
CUADRO CLINICO.....	11
DIAGNOSTICO.....	14
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	16
TRATAMIENTO.....	17
MORTALIDAD.....	24
TUMOR ORBITARIO Y TUMOR METASTASICO....	25
MATERIAL Y METODOS.....	27
RESULTADOS.....	28
CONCLUSIONES.....	30
PROTOCOLO.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	35



INTRODUCCION

El retinoblastoma es la tumoración maligna intraocular más frecuente de la infancia.

Debido a la historia natural del tumor, en donde el crecimiento inicialmente está circunscrito al globo ocular, sin manifestaciones metastásicas, es preciso efectuar un diagnóstico temprano y aplicar el tratamiento adecuado para poder ofrecer un mejor pronóstico.

El padecimiento tiene signos clínicos significativos que permiten hacer un diagnóstico casi preciso.

Por el pronóstico tan grave de la enfermedad y la seguridad de la curación limitada a la época más temprana, es necesaria la identificación del tumor en su primera etapa, para lo cual se requiere que el pediatra, que es el médico que está en contacto más estrecho con el niño en la época en que se presenta el padecimiento, incluya en la exploración física del niño, el examen rutinario del fondo de ojo.

Al verificar la diversidad de criterios, aún dentro de un mismo centro hospitalario, entre las personas que manejan a estos pacientes, consideramos necesario hacer una revisión de las publicaciones más frecuentes acerca del diagnóstico y tratamiento de éste padecimiento.

Se agrega la experiencia que se tiene en el Centro Hospitalario 20 de Noviembre del ISSSTE, en los últimos cinco años, y de acuerdo a todos estos datos se propone un protocolo de manejo integral del paciente con retinoblastoma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2

DEFINICION

Es un tumor embrionario, congénito, maligno, que se desarrolla en las capas nucleares de la retina (34,28,8,5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HISTORIA

La historia de cualquier enfermedad es, en gran medida, la historia de aquellos hombres que la describieron inicialmente ó de los que dieron contribuciones importantes a su etiología, patología y tratamiento.

Esta enfermedad es muy antigua, por lo tanto se le ha denominado de diversas formas: cáncer blando (Hayes, 1765); fungus hematodes (Hey 1805); cáncer medular (Albemathy, 1809); glioma de la retina (Virchow 1864); neuroepitelioma (Flexner, 1891), y algunos otros, hasta el nombre actual de retinoblastoma (Verhoeff, 1922). (11).

La primera mención de la literatura sobre el retinoblastoma se remonta a 1597, con Petrus Pwius de Amsterdam, que reportó sus hallazgos en la autopsia de un niño de tres años. Hacia 1765, Hayes describió un caso de retinoblastoma bilateral en una niña de tres años, mencionando por primera vez el reflejo de "ojo de gato", y la involucración del nervio óptico.

En 1836, con el advenimiento del microscopio, se describieron por primera vez las características histológicas.

En cuanto a la frecuencia, se reportó en 1927 de 1:34000 nacimientos incrementándose con variaciones leves en diversos países hasta 1:15000. Carlson en 1979, reportó que ocurre esporádicamente con una frecuencia de mutación de 1:3000 nacimientos (10, 14).

La influencia de la herencia en el retinoblastoma no fué apreciada por muchos años, probablemente porque no había sobrevivientes; en 1821 se describió la influencia de la herencia al reportarse el caso de una familia en la cual cuatro de siete niños estaban afectados, uno de ellos en forma bilateral.

Acerca del tratamiento quirúrgico, a partir de las primeras especulaciones de Wardrop en 1809 acerca de que la enucleación temprana podría salvar la vida, se empleó éste procedimiento cuando el tumor estaba localizado al globo ocular. A fines de 1850, la enucleación temprana fué aceptada

como el tratamiento de elección. Fué Von Graefe el que reconoció la frecuente extensión del tumor al nervio óptico e hizo la observación de que debía seccionarse el nervio óptico lo más posible. En casos avanzados pregonaba la extirpación del globo ocular incluyendo todo el contenido de la órbita; en los casos bilaterales, mencionaba la enucleación de ambos ojos, un punto de vista particular de la época (4).

A principios de la presente década, vino el período moderno del tratamiento, cuando fué prioritario destruir el tumor sin sacrificar el ojo, incluyéndose la radioterapia en 1903, con Hilgartner, al reportar el caso de una niña de tres años y medio con retinoblastoma bilateral, que fué tratada sin enucleación, con buenos resultados.

En los últimos diez años, han ocurrido grandes avances terapéuticos con el advenimiento de la quimioterapia.

La historia de este padecimiento se podría dividir en cuatro períodos:

-prehistológico.- De Hayes a Langenbeck, cuando los cirujanos especulaban sobre la naturaleza del tumor y su origen.

-histológico.- De Robian a Virchow, durante este período se estableció definitivamente el origen retiniano del tumor.

-tercer período.- De Hirscheberg a Wintersteiner, hubo gran controversia, estableciéndose que la enucleación temprana era el tratamiento más apropiado.

-cuarto período.- Podría ser llamado el período de avances terapéuticos, con el advenimiento de la radioterapia y la quimioterapia.

E P I D E M I O L O G I A

Se considera al retinoblastoma un padecimiento raro, Palomino Dena cita que la frecuencia del retinoblastoma con respecto a los padecimientos de la infancia es de 1:2373 (42.4 X100 000) (32, 3).

De 9518 ojos examinados histológicamente en el Instituto de Oftalmología de Londres, cerca del 5 % (418 casos), fueron retinoblastoma.

Freeman menciona que ocurre con una incidencia estimada de 11 por millón de niños por debajo de los cinco años, y lo reporta en menos del 5 % de todos los cánceres de la infancia (13, 14).

En los Estados Unidos y en Holanda, se encuentra un caso por cada 34 000 nacimientos (20 casos por año). En otros reportes, Abramson indica 1:18000 nacimientos por año. (3, 10, 17, 28).

En cuanto a la edad, predomina en niños pequeños, cerca del 90 % de los casos son diagnosticados en niños menores de 4 años de edad y el 45 % en el primer año de la vida. La edad promedio de diagnóstico es de 13 meses y el promedio de edad en que se inicia el tratamiento es de 16 meses. (5, 8, 10).

No se ha reportado predominio de sexo estadísticamente significativo (33, 34).

Se ha mencionado con mayor frecuencia en la raza blanca, pero también se ha visto en negros y asiáticos.

El porcentaje de bilateralidad del 25 % se ha modificado con el mejor conocimiento del padecimiento y la exploración intencionada, aumentando a 30 % y para otros autores hasta 40 % (14, 4, 33).

ETIOLOGÍA

La etiología del retinoblastoma continúa aún desconocida sin embargo se han investigado factores genéticos, algunas veces en base a mutaciones genéticas y otras con base citogenética (26).

Se han mencionado varias teorías para explicar el origen del retinoblastoma:

Carlson menciona tres tipos de transmisión genética, la transmisión directa, que es la forma clásica, en la que uno de los padres o uno o más hijos están afectados en forma bilateral, en ambos casos, la penetrancia y la expresividad son completas; casos esporádicos, es el tipo más común, en el cual no hay historia familiar del padecimiento y los casos bilaterales de origen esporádico. Una segunda posibilidad en algunos casos unilaterales y bilaterales es que ocurran como mutación precigótica, el gen mutante exhibe expresividad fenotípica reducida, con un 50 % de riesgo, y puede ser uni o bilateral. Pueden ocurrir mosaicos cuando uno de los padres tuvo una mutación en etapa temprana, afectando sólo las células primordiales germinales, el padre puede no expresar el retinoblastoma, pero puede transmitirlo con un riesgo del 50 % (10, 26).

Knudson considera que hay dos grupos de personas genéticamente predisuestas: aquellas que tienen la forma dominante de transmisión, y aquellas que tienen delección del brazo largo del cromosoma 13 en todas sus células somáticas; pero aún en el 1er. caso, debe hacer una mutación submicroscópica precigótica del gene, localizado en el brazo largo del cromosoma 13, y los sobrevivientes tendrán riesgo de presentar tumor en otros sitios, ya que se ha relacionado la presencia de varias normalidades con delección de bandas específicas del cromosoma 13, entre ellas microcefalia, retardo mental e hipertelorismo, hipoplasia o ausencia de pulgares, ataxia telangiectasia, ó unido a otros síndromes genéticos (21, 30, 31).

Ellsworth considera más lógico que todos los retinoblastomas son resultado de mutaciones germinales, variando la tasa de penetración del 20 al 100 %. Se menciona que el 4 % de padres normales de un niño afectado,

han producido más de un hijo con retinoblastoma (33) (21).

Macklin encontró una incidencia de 6.8 % de más de un niño afectado en una familia normal, cuando se ha manifestado la enfermedad.

La posibilidad de mutación espontánea en más de un descendiente es astronómicamente baja, pero debe tenerse en cuenta que el padre de un hijo afectado puede ser portador.

Cuando el paciente es unilateral y es primera aparición en la familia, hay un 8 a 25 % de riesgo de que el hijo pueda tener retinoblastoma. El paciente con retinoblastoma bilateral tiene un 50 % de riesgo de tener hijos con la neoplasia (32, 33).

Sin embargo, los estudios genéticos en nuestro medio dan poca luz sobre el asunto, ya que en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, se efectuó estudio genético en 44 casos de retinoblastoma, encontrándose un solo caso de alteración de cromosoma G. (32).

ANATOMIA PATOLOGICA

Los elementos gliales de la serie espongioblástica se han considerado como las células de origen del retinoblastoma. Popoff trabajando con el equipo de retinoblastoma en estudios con el microscopio de las células del retinoblastoma, halló analogías con las células exteriores de la retina -- del embrión humano normal. La imagen microscópica del retinoblastoma consiste en unas células pequeñas e indiferenciadas con núcleo intensamente teñido y citoplasma escaso o en unas células mayores que forman rosetas -- alrededor de una cavidad central (34).

El retinoblastoma puede desarrollarse en la lámina interna de la retina (endofítico) o entre la lámina externa de la retina y la corioidea (exofítico). Una característica importante es la multiplicidad de sus orígenes en la retina; el tumor tiene tendencia a aparecer independientemente en los dos ojos de un mismo paciente (33).

A la observación macroscópica, el tumor adopta la forma de una masa de color amarillo grisáceo, de apariencia granulosa, friable, que invade parcial o totalmente el vítreo, adherida firmemente a una porción de la retina y cubierto de vasos sanguíneos tortuosos. Los desprendimientos de la retina se limitan a zonas bien definidas y en muchos casos no existen. El sitio de implantación más frecuente es el segmento posterior de la retina y en diferentes sitios de ésta se pueden observar numerosos nódulos (28).

Los tumores endofíticos pueden producir siembras en el humor vítreo. Los fragmentos tumorales se desprenden de la masa tumoral principal y quedan flotando en el humor vítreo. Las siembras en el vítreo son de mal pronóstico y van asociadas a tumores de gran tamaño (generalmente de más de 5 diámetros disco); éstas siembras son el posible origen de nuevos crecimientos tumorales si permanecen viables, anidan en partes no afectadas de la retina y establecen su propia irrigación sanguínea.

La invasión del retinoblastoma al coroides, que es la capa vascular que hay entre la retina y la esclerótica, generalmente ocurre con los tumores masivos y pueden indicar un mal pronóstico del control del tumor.

Sin embargo, la invasión de la coroides no produce necesariamente metástasis hematógenas. La invasión de la esclerótica tiene importancia pronóstica grave, puede ocurrir por extensión directa a partir de la coroides, o con menor frecuencia puede extenderse a lo largo de los vasos emisarios. Las células del retinoblastoma que penetran en la circulación general suelen metastatizar a la médula ósea, el esqueleto, los ganglios linfáticos y el hígado; las metástasis pulmonares son raras. (27).

El nervio óptico puede quedar directamente invadido por el crecimiento del tumor hacia la cabeza del nervio ó papila óptica, y a través de la lámina cribosa, si el tumor se extiende a lo largo del nervio hasta el punto donde la arteria y vena centrales de la retina salen del nervio óptico, casi con toda seguridad tendrá acceso al espacio subaracnoideo, con diseminación de las células tumorales por el líquido cefalorraquídeo y las consecuentes siembras a la base del cerebro.

Citológicamente el retinoblastoma varía de pobremente diferenciado a bien diferenciado; los pobremente diferenciados consisten de pequeños acúmulos celulares con grandes núcleos hipercrómicos y escaso citoplasma. -- El retinoblastoma bien diferenciado se caracteriza por la presencia de rosetas y fleuretas. La roseta de Flexner-Wintersteiner consiste de células columnares alrededor de un lumen central claro; es muy característica del retinoblastoma y no se ve en otros tumores. La roseta de Homer Wrigth -- consiste de una distribución radial de las células alrededor de fibras neurales centrales con un lumen claro, se encuentran también en el neuroblastoma y en el meduloblastoma. En algunos retinoblastomas necróticos, las células tumorales se disponen alrededor de los vasos sanguíneos dentro de áreas de necrosis extensas, llamándose por algunos autores pseudorosetas. Una fleureta es un acúmulo de células tumorales que contienen procesos eosinofílicos que se proyectan a través de una membrana fenestrada; los estudios bajo el microscopio electrónico han sugerido que las fleuretas son una diferenciación del fotoreceptor, apoyando el concepto de que el retinoblastoma es una neoplasia neuronal más que glial. (27, 32, 33).

Anteriormente se mencionó que el origen del retinoblastoma podría ser en los fotoreceptores. Taylor reportó en 1979 haber cultivado tejido de seis retinoblastomas, examinándolos bajo el microscopio electrónico, encon

tró diversos tipos celulares coexistiendo en los cultivos, la mayoría de las células de origen glial o neuronal. Estos hallazgos indican que la célula de origen en el retinoblastoma es una célula multipotencial, convertida en neoplásica, que es capaz de diferenciarse en ambas, serie neuronal y glial, abriendo una gran variedad de posibilidades al estudio de este tumor. (29).



CUADRO CLINICO

El retinoblastoma presenta cuatro etapas:

ETAPA I: Tumoración intraocular, se puede observar en un paciente con estrabismo, disminución de la agudeza visual, falta de fijación, nistagmus, anisocoria y poco después, la presencia de reflejo pupilar blanco (leucocoria). Al estudio de fondo de ojo se observa una o varias lesiones ovales o redondeadas de color cremoso o rosado, opacas, circunscritas, elevadas y situadas en cualquier sitio del fondo, cuyas medidas varían de menos de 0.5 hasta 4 ó 5 diámetros pupilares. Los vasos pueden encontrarse por encima de la lesión observándose en ocasiones neoformaciones sobre el tumor o tumoraciones avasculares.

ETAPA II: Glaucomatosa, cuando el tumor crece e invade la coroides, (según Reese en el 25 % de los casos), o cuando se encuentra en zona periférica de la retina y por su tamaño rechaza la base del iris hacia afuera y bloquea el ángulo, o cuando existen siembras o invasión del trabéculo, o las venasepisclerales están invadidas y bloqueadas por la neoplasia, se puede llegar a presentar la etapa glaucomatosa ó hipertensiva. Clínicamente se observa un paciente con llanto constante, lagrimeo, fotofobia, hiperemia, dilatación pupilar, cámara anterior estrecha, edema de córnea, hiperemia ciliar, ingurgitación de venas episclerales y tensión ocular elevada; si el tamaño aumenta, es por éste aumento de la tensión. También se pueden observar partículas tumorales en la cámara anterior, pequeños nódulos blanco grisáceos en la cámara posterior de la córnea, se pueden encontrar zonas de necrosis y calcificaciones.

ETAPA III: Crecimiento extraocular. Puede ocurrir por varios mecanismos:

- a) Perforación de la córnea por el crecimiento mismo de la tumoración, o por ulceración corneal por exposición, con perforación secundaria.
- b) Crecimiento a través de la esclerótica, ya sea perforándola o por una vena emisaria.
- c) Invasión del nervio óptico (según Reese 53 %) a través de la láminacribose, se continúa por el espacio subaracnoideo y da siembras cerebrales, -

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

rara vez puede invadir quiasma óptico y llegar al nervio óptico contralateral. Se observa masa tumoral orbitaria de tamaño variable que ha destruido la fisonomía ocular normal, sobre ella se pueden ver costras hemáticas y meliséricas, así como presencia de secreción purulenta en cantidad variable.

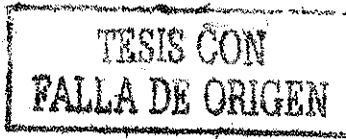
ETAPA IV: Metástasis. Se realiza por tres vías:

- a) Por contiguidad.- la más importante, ya analizada previamente.
- b) Por vía linfática.- hacia los ganglios parotídeos, submaxilares y cervicales.
- c) Por vía sanguínea.- puede invadir a cualquier sitio del organismo, principalmente a hígado, bazo, huesos, cerebro, riñones, pulmón, etc. En general, al diagnosticarse el tumor en esta última etapa, el pronóstico es reservado, ya que la mortalidad es del 100 %, reportándose casos esporádicos de sobrevida por arriba de cinco años (20, 33).

La mayoría de los niños con retinoblastoma no tienen historia de anormalidad ocular al nacimiento; generalmente desarrollan estrabismo y/o leucocoria entre los seis meses y los dos años de edad. La leucocoria se hace aparente en un promedio de edad de doce meses en los casos bilaterales y hasta dos años en los casos unilaterales. Como ya se mencionó la presencia del retinoblastoma en adultos es rara, pero la edad avanzada no excluye necesariamente el diagnóstico.

Howarth publicó en 1980, una clasificación con fines pronósticos acerca de la sobrevida y la recurrencia, y de acuerdo a ella elaboró un plan terapéutico, basándose en crioterapia, fotocoagulación, o radioterapia, -- quimioterapia o enucleación, de acuerdo con la etapa (18).

La más utilizada, sigue siendo la de Reese Ellsworth:



CLASIFICACION DE REESE - ELLSWORTH

GRUPO I Pronóstico muy favorable.

A.- Tumor solitario menor de 4 diámetros disco* en tamaño, en o detrás del ecuador.

B.- Tumores múltiples, ninguno mayor de 4 diámetros disco, en o detrás del ecuador.

GRUPO II Pronóstico favorable.

A.- Lesión solitaria de 4 a 10 diámetros disco, en o detrás del ecuador.

B.- Tumores múltiples de 4 a 10 diámetros disco, detrás del ecuador.

GRUPO III Pronóstico dudoso.

A.- Cualquier lesión anterior al ecuador.

B.- Tumor solitario mayor de 10 diámetros disco, detrás del ecuador.

GRUPO IV Pronóstico desfavorable.

A.- Tumores múltiples, mayores de 10 diámetros disco.

B.- Cualquier lesión extendida hasta la ora serrata.

GRUPO V Pronóstico muy desfavorable.

A.- Tumores masivos involucrando más de la mitad de la retina.

B.- Involucración a vítreo.

* Un diámetro disco es igual a 1.6 mm.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DIAGNOSTICO

Debe efectuarse un interrogatorio detallado del paciente incluyendo - historia familiar, del embarazo, parto y desarrollo, insistiendo especialmente en reubola materna, trauma obstétrico, prematures, oxigenoterapia y si había o no leucocoria al nacimiento. Los niños con retinoblastoma generalmente no presentan anomalía ocular al nacimiento, desarrollan estrabismo o leucocoria entre los 6 meses y los 2 años de edad.

El examen físico debe ser completo, éste generalmente es normal, aunque también pueden encontrarse otros síndromes genéticos.

LABORATORIO:

Por las características del padecimiento, se considera que el laboratorio es de poca utilidad para el diagnóstico, ya que es el estudio histopatológico el definitivo, sin embargo algunos reportes son orientadores al respecto.

Abramson reportó en 1979 que los niveles de deshidrogenasa láctica -- del humor acuoso se encontraban elevados en los pacientes con retinoblastoma, haciendo una relación entre los niveles séricos y el humor acuoso, pero también se encuentran elevados en otros padecimientos oculares. (7).

El antígeno carcinoembrionario, originalmente descrito en neoplasias gastrointestinales, se ha encontrado elevado en familias de pacientes con retinoblastoma. Se menciona como cifra normal hasta 2.5 ng/ml. (26).

Otros exámenes de laboratorio nos servirán para darnos cuenta del estado general del paciente y valorar los diferentes tratamientos, así como para valorar actividad tumoral. Es de gran utilidad para determinar extensión de enfermedad la punción de médula ósea y el estudio citológico y citoquímico del líquido cefalorraquídeo.

El estudio genético es de capital importancia en el manejo de éstos - pacientes, ya que en casos de historia familiar positiva se ha diagnosticado incluso a las horas del nacimiento.

En cuanto a exámenes de gabinete, contamos con mayores recursos. Ha-

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ce algunos años se popularizó el uso de la radiografía de cráneo para detectar depósitos de calcio para diagnosticar el retinoblastoma, sin embargo ha caído en desuso porque se encuentran en otras enfermedades como astrocitoma, enfermedad de Coat's, etc.

Un método fácil de utilizar en los niños es la ultrasonografía del ojo, que da imágenes típicas, aunque no patognómicas, variando si el tipo de crecimiento es nodular o difuso. Contamos además con la tomografía axial, que puede detectar muchos retinoblastomas, es de gran utilidad para detectar la invasión del nervio óptico, así como la posibilidad de metástasis cerebrales (16).

La ultrasonografía con fluoresceína evidencia cambios muy iniciales en tumores pequeños, pero en un método difícil de realizar en los niños (28).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

ENFERMEDADES NO NEOPLASICAS:

Principalmente con la fibroplasia retrolental, displasias retinianas, enfermedad de Coat's, granulomas larvarios, vítreo persistente, hiperplásico primario, retinitis metastásica, fibrosis retiniana masiva en niños, y coloboma congénito.

ENFERMEDADES NEOPLASICAS:

Principalmente con las metástasis a partes blandas oculares de las -- siguientes enfermedades: rabdomyosarcoma orbitario, neuroblastoma, astrocitoma, e incluso con la histiocitosis X.

T R A T A M I E N T O

El tratamiento de cualquier paciente con retinoblastoma -- puede ser extremadamente complejo, por lo que es imposible establecer reglas absolutas de manejo. Cada caso debe individualizarse de acuerdo a la extensión ocular y/o sistemática. Hay varias opciones para el tratamiento y el método a elegir depende del tamaño y extensión del tumor, si éste es unilateral o bilateral y del estado general del paciente. Los métodos tradicionalmente aceptados incluyen radioterapia, fotocoagulación, crioterapia, quimioterapia y ocasionalmente otros métodos. En muchos casos, puede ser necesario emplear varias combinaciones de tratamiento para obtener un resultado satisfactorio.

Antes de iniciar cualquier tratamiento debe efectuarse un examen cuidadoso bajo anestesia. El oftalmólogo debe estar familiarizado con el padecimiento y saber cuando emplear el equipo diagnóstico y terapéutico necesario para el manejo adecuado del paciente con retinoblastoma. Ya preparado, debe estar capacitado para analizar la situación e iniciar el tratamiento mientras el paciente está anestesiado para no diferir el inicio del mismo.

Durante el examen bajo anestesia, se recomienda la siguiente secuencia:

- 1.- Examen ocular externo de ambos ojos.
- 2.- Refracción.
- 3.- Presión intraocular de ambos ojos.
- 4.- Examen bajo lámpara de hendidura de ambos ojos usando un microscopio operatorio.
- 5.- Oftalmoscopia directa con depresión escleral para el ojo no afectado o menos afectado.
- 6.- Fondo de ojo dibujado del ojo menos involucrado.
- 7.- Fotografía del fondo de ojo del ojo menos afectado.
- 8.- Dibujo del fondo de ojo del ojo más involucrado.

- 9.- Oftalmoscopia indirecta del ojo más afectado.
- 10.- Angiografía con fluoresceína.
- 11.- Usgransonografía scan de ambos ojos (estudio ultrasono gráfico).
- 12.- Tratamiento del ojo menos afectado con fotocoagulación o crioterapia.
- 13.- Fotografía del ojo menos afectado post tratamiento.
- 14.- Enucleación, si es necesaria del ojo más afectado.
- 15.- Enviar el ojo enucleado a análisis del humor acuoso, cultivo de tejidos y otros estudios especiales.

CIRUGIA:

A) ENUCLEACION.- Aunque hay mucha controversia, la enucleación del ojo afectado ha sido el método tradicional para el tratamiento del retinoblastoma. La enucleación temprana ha sido probablemente la razón principal para el incremento en las tasas de sobrevida en los últimos 50 años, aunque reportes recientes señalan estadísticas con buenos resultados con otros métodos.

Indicaciones: Está indicada para todos los casos unilaterales en los cuales la tumoración ocupa la mayor parte del globo y en los cuales hay mínima o ninguna posibilidad de conservar la visión.

Si más de la mitad de la retina está libre de tumor pueden emplearse otros métodos, pero el paciente debe estar informado de la posibilidad de metástasis y las complicaciones del tratamiento.

En los casos bilaterales, el ojo con el tumor más avanzado es el enucleado y el menos afectado se maneja con radioterapia y otros métodos. Si el ojo más afectado ocupa menos de la mitad de la retina, puede tratar de salvarse ambos con otro método. Si ambos ojos están muy afectados y no hay posibilidad de conservar la visión, puede ser necesaria la enucleación bilateral, aunque a este respecto hay diversas opiniones, algunos au-

tores consideran la enucleación reservada para grandes tumores con invasión al nervio óptico y prefieren otros métodos (4, 5, 15).

Técnica: La técnica de la enucleación por retinoblastoma debe ser un poco más cuidadosa que la efectuada por otros padecimientos oculares, ya que el tumor es friable y debe evitarse lo más posible la diseminación y seccionarse lo más bajo posible el nervio óptico por la sospecha de que esté invadido. Se ha mencionado el uso de ciclofosfamida durante el tiempo operatorio - inmediato debido a que el acto quirúrgico puede ser un factor - desfavorable para la diseminación.

B) EXENTERACION.- En la exenteración orbitaria se elimina todo el contenido de la órbita, es una cirugía mutilante y con resultados estéticos muy desfavorables, por lo que en nuestro medio se prefiere usar otros métodos.

RADIOTERAPIA:

La radioterapia fué utilizada inicialmente como una alternativa para la enucleación cuando ambos ojos estaban involucrados y ya se había extirpado el primero, en un intento para salvar la visión y prevenir la diseminación. A pesar de que esta técnica curaba el tumor, las dosis y técnicas destruían la visión y generalmente llevaban a la enucleación por las complicaciones de la radioterapia. A partir de entonces ha habido muchas modificaciones en la dosis, tiempo y técnicas (1, 3, 4, 5, 6).

Indicaciones: Es de gran valor por ser el retinoblastoma un tumor radiosensible.

En el retinoblastoma unilateral, cuatro factores determinan el uso de radiación: edad de diagnóstico, localización del tumor, multifocalidad y tamaño del tumor.

Edad de diagnóstico: Generalmente se diagnostica a una edad promedio de 2.4 meses cuando la mutación es germinal y 24



meses cuando no hay historia familiar, por lo que un diagnóstico temprano (menos de 4 meses de edad), sugiere un paciente con mutación germinal, -- que tiene tendencia a la aparición de nuevos tumores en los meses siguientes y daría pobres resultados la radioterapia.

Localización del tumor: Es importante ya que debe radiarse la retina sin llegar a suministrar una dosis significativa al cristalino, por lo que será más fácil tratar con este método los tumores posteriores.

Multifocalidad.- Si el tumor es multifocal, cualquier otro método empleado (fotocoagulación o crioterapia) dejaría gran destrucción de la retina circundante normal y de los vasos, excepto la radioterapia, por lo que es el método de elección en estos casos.

Tamaño del tumor.- Es la limitante para los otros métodos, ya que todo tumor mayor de 4 diámetros disco debe ser tratado con radiación o enucleación.

Tradicionalmente, el manejo del retinoblastoma bilateral es enucleare el ojo más afectado e irradiar el menos involucrado. En dos situaciones - debe analizarse este concepto, en el retinoblastoma bilateral, en el que es difícil distinguir cuál ojo está más afectado, y cuando el diagnóstico se hace tempranamente en ambos ojos; en estos casos, pueden tratarse los dos ojos con radioterapia, encontrándose reportes en la literatura de buenos resultados, aún con el riesgo de que el 50 % de ellos requerirán otro método adicional y un 15 % pueden necesitar posteriormente enucleación. (4 6, 12).

Cuando el retinoblastoma recurre en la órbita después de la enucleación, o cuando está presente en el borde de sección, la supervida baja notablemente. Sólo 60 % de los que tienen tumor en el borde de sección sobreviven y los tumores recurrentes después de la enucleación tienen menos de 10 % de supervida. Esos casos se manejan con una combinación de radioterapia y quimioterapia porque los resultados con cirugía no han sido satisfactorios (13, 17, 32).

PATRONES REGRESIVOS: El problema más difícil en el tratamiento del retinoblastoma es la interpretación de éstos patrones. En muchos casos, se transforma en una masa blanca, reluciente, que parece queso cottage. Es el

patrón más fácil de interpretar. El segundo patrón de regresión es más difícil; el tumor disminuye de tamaño quizá a la mitad de su volumen original, perdiendo su color rosado. Sin embargo, el tumor aún queda elevado y los vasos retinianos normales se ven arriba del tumor. El tercer patrón es una combinación del tipo 1 y 2, con un foco brillante de calcificación rodeado de un remanente amorfo translúcido que puede estar muy elevado, éste es un dato favorable de involución. (28, 33).

Complicaciones.- Las más comunes son cataratas y retinopatía postradial. La forma típica se presenta varios años después del tratamiento, y en el segundo caso puede haber neovascularización preretiana y hemorragia del vítreo de seis meses a varios años después del tratamiento. Otras complicaciones incluyen síndrome de ojo seco, atrofia de la fosa temporal y atrofia óptica.

Sin embargo, la complicación más importante es el desarrollo de tumores inducidos por la radiación. Se menciona que el sarcoma osteogénico ocurre 2000 veces más frecuente en los pacientes con retinoblastoma que en el resto de la población. Los más frecuentes son los sarcomas en el sitio irradiado, pero se han reportado linfomas, leucemias; la incidencia de estos tumores ha disminuido desde que la dosis recomendada se redujo de 8000 a 3500 rads. El papel de la irradiación en el desarrollo de éstos tumores es desconocido y también se han reportado tumores en los pacientes con retinoblastoma que no recibieron irradiación. (9, 12, 14, 19, 33).

FOTOCOAGULACION:

Es el tratamiento de elección para pequeños retinoblastomas, puede usarse como tratamiento primario y en algunos casos como tratamiento suplementario en los casos tratados con irradiación o crioterapia. Cuando se administra adecuadamente tiene menos complicaciones que la radioterapia.

Indicaciones.- Tumores pequeños confinados a la retina que no involucran el disco óptico ó la fovea; está contraindicado en afección del vítreo ó de la coroides, fovea, disco óptico ó pars plana, ya que no elimina células tumorales en esos sitios y puede causar pérdida de la visión.

Se usa un fotocoagulador xenon arc, colocando uno o dos electrodos alrededor del tumor. El tratamiento debe ser suficiente para obliterar

los vasos retinianos, pero no lesionar la membrana de Bruch's, en pocas semanas el tumor involuciona, pero pueden ser necesarios dos ó más tratamientos.

Complicaciones.- Hay pocas complicaciones cuando está bien aplicado, si se lesiona la membrana de Bruch's puede presentarse neovascularización coroidocitreal. Complicaciones menores como las hemorragias retinianas en el momento del tratamiento, no producen consecuencias graves. (33, 15).

CRIOTERAPIA:

Es un método efectivo de erradicar algunos retinoblastomas pequeños - ocasionalmente es usado como tratamiento primario, pero se emplea más frecuentemente como suplemento de otras modalidades.

Indicaciones.- En tumores anteriores al ecuador, en nuevos tumores después de radio terapia, en tumores no curados por irradiación, ya que se menciona que el 50 % de los pacientes manejados con radioterapia requerirán tratamiento adicional, utilizándose este método.

Técnica.- Puede administrarse con la técnica de triple polo congelante, -- después de aplicar durante 10 a 15 segundos el tumor se remueve. Puede -- ser necesario repetir el tratamiento en 3 ó 4 semanas; el tumor tratado se ve como una escara pigmentada bien delineada.

Complicaciones.- No hay complicaciones mayores, excepto el sangrado espontáneo del vítreo que se resuelve en días o semanas; se ha mencionado pthisis bulbi, hipotensión ocular, pero no está bien documentado. (2, 33, 15).

QUIMIOTERAPIA:

La quimioterapia debe administrarse por Oncólogos Pediatras experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos. La Vincristina y Ciclofosfamida son las drogas más comunmente empleadas en el manejo del retinoblastoma, en pacientes con metástasis también se ha empleado la adriamicina.

Hay pocas publicaciones sobre el tratamiento con quimioterapia como - adyuvante en el manejo del retinoblastoma local avanzado o en el manejo de la enfermedad metastásica.

En nuestro medio, el uso de quimioterapia se basa en el empleo de por lo menos tres agentes quimioterapéuticos, los primarios son los ya mencio-

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

23

nados, complementándose además con 5 fluoracilo, actinomicina D o Imidazol Carboxamida.

El tiempo de tratamiento no debe ser menor de 2 años, aunque también está sujeto a las reacciones secundarias y complicaciones del uso de estos agentes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MORTALIDAD

Debido a la malignidad de la tumoración, la incidencia de mortalidad es muy alta, dependiendo de la etapa en que se llega a detectar.

Existen datos donde se considera que en cuanto el retinoblastoma está confinado al ojo, puede haber una regresión de la tumoración y haber cura espontánea. Se ha reportado que esto puede ocurrir en aproximadamente 1 a 2 por cada 100 tumores, y generalmente ocurre en casos unilaterales y unifocales, aunque también se han reportado por Sanborn un caso de regresión de retinoblastoma bilateral (27)

La mortalidad en conjunto, por retinoblastoma es aproximadamente de 15 a 25 %; la muerte es debida a la invasión intracraneal, a la metástasis a distancia o a ambos factores.

El tratamiento satisfactorio requiere la erradicación de la enfermedad, tanto para el mantenimiento de la vida como para la conservación de una visión útil; se entiende por visión útil una acuidad visual de 20:20 a 20:200 y hay que reconocer que se proporciona algún beneficio al individuo con el límite inferior de acuidad visual; se entiende por fracaso la pérdida de la visión útil y se refiere tanto a los pacientes que son ciegos a causa de un tumor incontrolado, a una lesión por irradiación o a los que murieron a causa de la enfermedad.

Se ha reportado un porcentaje de curación de 95 % para Etapa I, 87 % para Etapa II, 67 % para Etapa III, disminuyendo para la etapa IV a cerca del 30 %. (28).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TUMOR ORBITARIO:

Se entiende por tumor orbitario la invasión residual de los tejidos periglobales. El tumor en el extremo seccionado del nervio óptico ó el crecimiento de una masa tumoral en la órbita en algún momento después de la enucleación. Puede hallarse presente una masa retroglobal antes de la enucleación si el tumor ha traspasado la retina e invadido los tejidos = periglobales. Si el tumor extraglobal es extenso, no hay prácticamente posibilidad de supervivencia, ya que es casi seguro que entonces el tumor se habrá extendido por el interior del cráneo ó habrá producido metástasis hematológicas generalizadas.

Si se encuentra el nervio óptico aumentado de tamaño en el momento de la enucleación y el tumor se extiende por el nervio óptico hasta el punto donde los vasos principales entran y salen del nervio, invariablemente el tumor penetra en el espacio subaracnoideo y la exeresis de la parte proximal del nervio que queda no tiene sentido.

Cuando se encuentran células tumorales en el extremo seccionado del nervio óptico después de la enucleación o si desarrolla una masa en la órbita después de la enucleación, debe explorarse cuidadosamente al paciente en busca de posibles metástasis distantes o de una extensión intracraneal del tumor. Hay que practicar radiografía de órbita para evaluar el calibre de los conductos del nervio óptico y excluir la invasión del hueso orbitario. Hay que analizar el líquido cefalorraquídeo y la médula ósea en busca de células tumorales.

Si se sospecha la existencia de tumor residual en el nervio óptico o en los tejidos periglobales después de la enucleación y la exploración no revela extensión al Sistema Nervioso Central, debe emplearse tratamiento con radio y quimioterapia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TUMOR METASTASICO:

Entre las metástasis se incluyen las extensiones intracraneales y las hematógenas del retinoblastoma. Los síntomas iniciales pueden sugerir datos de cráneo hipertensivo.

Si hay metástasis a distancia, el paciente puede presentar dolores óseos, hepatomegalia, adenopatías palpables en cuello y pueden aparecer tumoraciones por debajo del cuero cabelludo debidas a depósitos metastásicos.

Si se sospecha la existencia de metástasis debe practicarse la exploración completa del esqueleto, la aspiración de la médula ósea y el análisis del líquido cefalorraquídeo.

La muerte en aproximadamente 50% de los pacientes se debe a la invasión del sistema nervioso central. Antes de la evidencia radiológica puede haber alteraciones de la médula ósea.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de quince pacientes con diagnóstico de retinoblastoma tratados en los servicios de Oftalmología, Radioterapia y Oncología Pediátrica del CH 20 de Noviembre del ISSSTE en un período de cinco años (1979-1983), dividiéndose en dos grupos, denominando grupo A a aquellos que recibieron manejo interdisciplinario, que consiste en cirugía, radioterapia y quimioterapia y grupo B a los que fueron tratados en forma unilateral, por cualquiera de los servicios mencionados.

Se tomaron en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, vía de ingreso, antecedentes familiares del padecimiento, estudio genético, localización del padecimiento, si era unilateral en ojo derecho o en ojo izquierdo, y en caso de ser bilateral, el sitio del tumor primario, cuadro clínico, tiempo de evolución al momento del diagnóstico y el tipo de tratamiento recibido (en el caso de ser radioterapia, se investigó el sitio y la dosis recibida, en caso de quimioterapia, el esquema y el tiempo que recibieron el tratamiento; si fué cirugía, si fué enucleación o exenteración), y finalmente se obtuvo la sobrevida de cada paciente.

El estudio es retrospectivo y los criterios de inclusión fueron todos los pacientes con el diagnóstico de retinoblastoma manejados en el CH 20 de Noviembre, los criterios de exclusión se aplicaron en dos pacientes, uno de ellos con estudio histopatológico no compatible con el diagnóstico inicial, ya que se reportó displasia retiniana, y en otro paciente en el que no se aceptó la enucleación y abandonó la consulta, por lo que se carece de reporte histopatológico.

Los criterios de comparación de los dos grupos fueron la respuesta al tratamiento, valorando la sobrevida y la calidad de ésta.

GRUPO A

Edad	Sexo	Sitio	Cuadro Clínico	Radioterapia		Quimioterapia		Cirugía	S v
				Sitio	Dosis	Tiempo	Esquema		
4	F	O.D.	* o	O.D.	4500	2 años	cfa-ver adr-5fv	OD 78	5 a
4a	F	O.D.	* o	O.D. O.I.	6000	2 años	ver-cfa adr-actd 5fv	O.D. 80	5 a
2a	F	O.I.	* o +	O.I.	5000 3600	3 meses	cfa ver 5fv	O.I. 78	6 m
18m	F	O.I.	* + 	O.I. MII.	4000 1000	1 año	ver cfa 5fv	O.I. orb.I./78	2 o
7a	M	O.D. O.I.	o 	O.I. y Encefalo	14000	4 m	cfa-ver	O.D. 73	9a
3a	M	O.D.	+ o □	O.D. y Encefalo	3500 3500	1 a	ver-cfa 5fv-adr	O.D. 81	2a
3a	F	O.I.	o * 	O.I. Columna Costilla muñeca	3000 2000 500	1 a	ver-adr cfa-5fv	O.I. 81	2a
5 m	F	O.D. O.I.	* +	O.I.	3500	10m	cfa-ver actd-adr	O.I. 82	18m

* Leucocoria
o Estrabismo
| Disminución de la agudeza visual
+ Protrusión
o Hiperemia
Δ Dolor ocular
□ Epífora

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

GRUPO B

Edad	Sexo	Oftalmo	Cuadro Clínico	Rede terapia		Quimioterapia		Cirugía	s / y
				Sitio	Dosis	Tiempo	Esquema		
4a	F	O.I. O.D.	* ° Δ	—	—	—	—	O.D. 77 O.I. 79	6a
1a	M	O.I. O.D.	* ° Δ	Orb. Izq. O.D.	3000 4000 5000	—	—	O.I. 81	2a
2a	F	O.D.	° Δ	—	—	—	—	O.D. 84	2a
2a	F	O.I.	* —	—	—	—	—	O.I. 83	9m
10m	M	O.D.	* +	—	—	—	—	O.D. 83	8m

- * Leucocoria
- ° Estrabismo
- Disminución de la agudeza visual
- + Protrusión
- Hiperemia
- Δ Dolor ocular
- Epifora

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

R E S U L T A D O S

Se encontraron quince casos de retinoblastoma, se excluyeron dos no corroborados por estudio histopatológico, ocho fueron manejados en la -- Clínica de Oncología Pediátrica y cinco en forma unilateral.

En el grupo A, dos ingresaron al servicio de Pediatría y seis al ser-
vicio de Oftalmología; en el grupo B de cinco pacientes, todos ingresaron
al servicio de Oftalmología.

Como se observa en la tabla I, la mayor incidencia fué en el grupo -
de edad de 0 a 4 años, aunque la edad promedio al momento de hacer el --
diagnóstico fué de 37.3 meses para el grupo A y de 26 meses para el grupo
B.

Hubo un evidente predominio del sexo femenino en una relación global
de 2.2:1 con una distribución por grupos como se muestra en la gráfica I.

En cuanto a su localización, para el grupo A tres pacientes lo pre-
sentaron en ojo derecho, tres en ojo izquierdo y dos casos fueron bilate-
rales. En el grupo B dos casos en ojo derecho, uno en ojo izquierdo y --
dos bilaterales.

En la gráfica II se observa el cuadro clínico presentado, la leucoco-
ria como signo predominante, seguida de estrabismo, disminución de la agu-
deza visual, protrusión, epifora, hiperemia, y dolor ocular, concuerda --
con lo reportado en la literatura.

El tiempo de evolución al momento de efectuar el diagnóstico, factor
importante para el tratamiento, fué de 2 meses para el grupo A y 6.6 me-
ses para el grupo B.

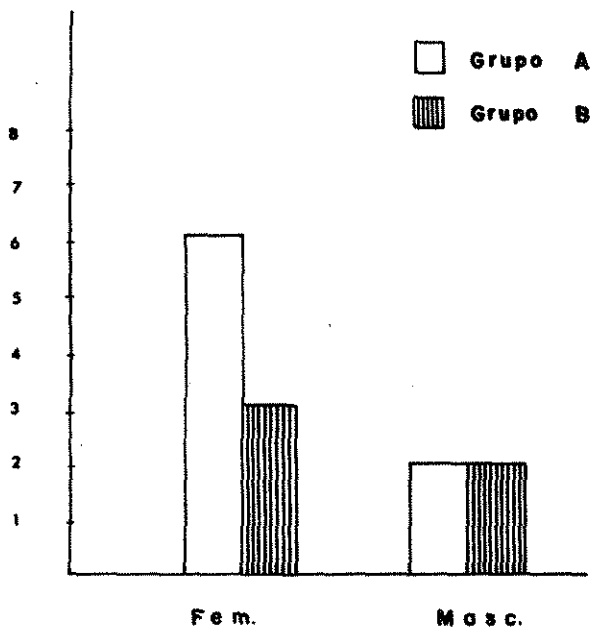
Todos los pacientes del grupo A fueron manejados con enucleación, y
en un caso de recaída se efectuó exenteración orbitaria, en los demás cas-
os la recaída se manejó con radioterapia y quimioterapia. La dosis míni
ma de radioterapia recibida fué de 3 000 rads y la máxima de 14 000 rads
en un paciente con retinoblastoma bilateral y recidiva local. Dos pacien

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T A B L A I

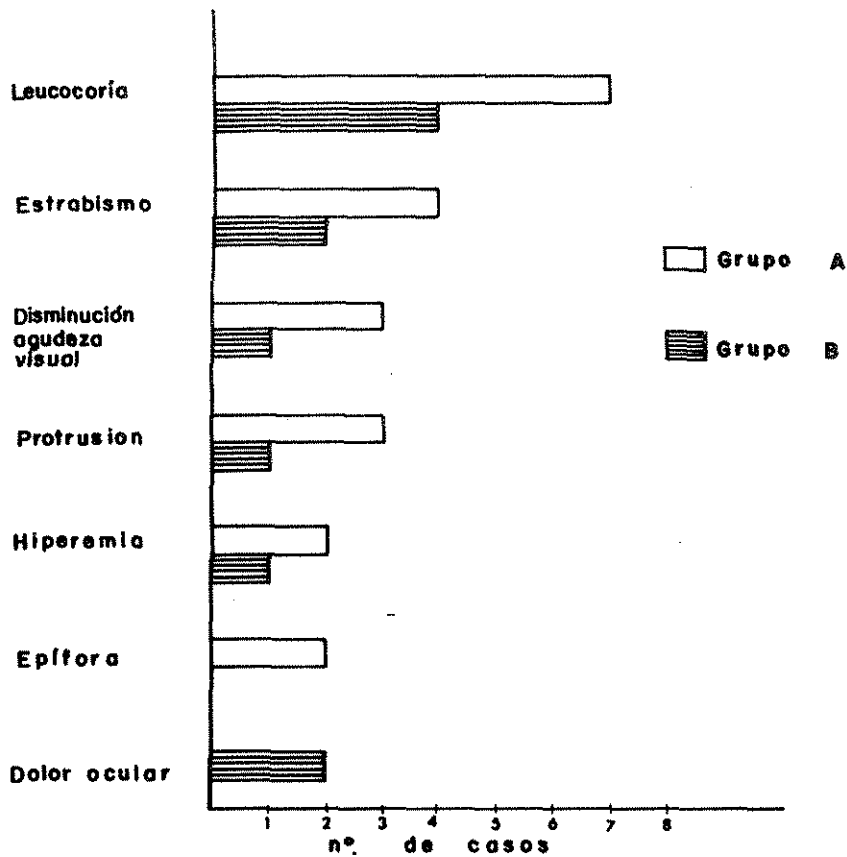
	0- < 2	2- < 4	4- < 6	6- < 8
Grupo A	2	3	2	1
Grupo B	2	2	1	0

Distribución por Edad



GRAFICA I

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



GRAFICA II

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

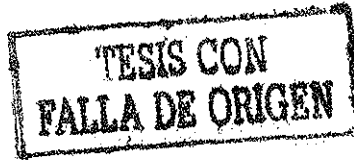
tes completaron tratamiento con quimioterapia a dos años y los demás están aún bajo tratamiento. Sólo un paciente con retinoblastoma bilateral está siendo manejado con crioterapia, con regresión del tumor.

En el grupo B todos los pacientes fueron manejados con enucleación y aún no reciben otro tratamiento excepto el segundo paciente que se presentó bilateral y recibió radioterapia en el segundo tumor.

La sobrevida global en nuestra institución es de 26 % a cinco años, que corresponde a etapas IV en otros reportes, mientras que en nuestros pacientes, aunque no están etapificados de acuerdo a la clasificación de Reese- Ellsworth, por etapa clínica corresponden a su ingreso a etapas I a II.

La sobrevida por grupos fué, para el grupo A de 40 meses y para el grupo B de 27.4; sin embargo llevándola a cinco años, 4 pacientes del grupo A (50 %) tienen cinco años o más de sobrevida y en grupo B un paciente (20 %) ha llegado a seis años de sobrevida.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



CONCLUSIONES

Los grupo comparados en nuestra revisión presentan algunas características que los hacen similares como son la edad de mayor frecuencia y el predominio del sexo femenino en ambos, así como el cuadro clínico presenta do, sin embargo, difieren en el tiempo de evolución al momento de efectuar el diagnóstico, que es un factor importante para evaluar la respuesta al tratamiento.

Otro dato en el que difieren es la edad promedio al momento de hacer el diagnóstico, y en ambos grupos es mayor que la reportada en la literatura, lo que muy probablemente influya en la sobrevida, como ya revisamos - la detección temprana del padecimiento favorece el control cuando aún está circunscrito al globo ocular lo que mejora importantemente el pronóstico.

Aunque el tamaño de la muestra es muy pequeño, por lo que no es estadísticamente significativo, se advierte que la sobrevida es mayor en el grupo manejado en forma interdisciplinaria, esto es debido a que el tratamiento contempla atacar el tumor desde varios puntos de vista, no sólo quitando el tumor sino previniendo también la diseminación que pudiera ocurrir durante el acto quirúrgico y el tumor remanente que pudiera haber quedando en el borde de sección, también se abarca una mejor calidad de vida para el paciente al tratar de preservar la visión, evitando en todo momento la cirugía mutilante y empleándose otros métodos que en casos bien determinados pueden controlarse sin la enucleación.

Es indudable que al revisar los casos encontrados nos enfrentamos al hecho de que el manejo del paciente es hasta cierto punto desorganizado, y el reflejo de ello es la sobrevida global para el grupo de pacientes a cinco años, apenas alcanza el 26 %, la mayoría de los pacientes no tienen estudio genético personal, mucho menos familiar y en algunos ni siquiera se investiga extensión de enfermedad, en otros casos hay abandono de la consulta por la ignorancia de los familiares de la evolución del padecimiento. Por todo ello, fué nuestra inquietud elaborar un protocolo de manejo para éste tipo de pacientes, que está orientado hacia el tratamiento inter-

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

disciplinario.

Consideramos que llevando a cabo éste protocolo, se incrementará favorablemente la tasa de sobrevida, aunque los resultados por las características del padecimiento, tal vez no se puedan evaluar a corto plazo, el presente trabajo sienta un precedente para en un futuro efectuar un estudio comparativo que seguramente será benéfico para el paciente y para la institución.

P R O T O C O L O

En base a los datos anteriores, se elaboró el siguiente protocolo para estudio y tratamiento de pacientes con retinoblastoma:

I.- DIAGNOSTICO

1.1 Historia Clínica.

- 1.1.1 Edad
- 1.1.2 Sexo.
- 1.1.3 Antecedentes hereditarios.
- 1.1.4 Padecimiento actual.
- 1.1.5 Exploración física.
- 1.1.6 Examen ocular: externo, con lámpara de hendidura, oftalmoscopia indirecta.

1.2 Laboratorio

- 1.2.1 Antígeno carcinoembrionario.
- 1.2.2 Determinación de deshidrogenasa láctica en humor acuoso.
- 1.2.3 Estudio citológico de líquido del humor acuoso y del vítreo.
- 1.2.4 Estudio citológico y citoquímico del líquido cefalorraquídeo.
- 1.2.5 Punción de médula ósea.
- 1.2.6 Cariotipo.
- 1.2.7 Exámenes de rutina (biometría hemática, química sanguínea, deshidrogenasa láctica sérica, pruebas de funcionamiento hepático).

1.3 Gabinete

- 1.3.1 Rx de tórax PA y lateral.
- 1.3.2 Serie ósea metastásica.
- 1.3.3 Ultrasonografía ocular.
- 1.3.4 Angiografía ocular con fluoresceína.
- 1.3.5 Tomografía computada de cráneo.
- 1.3.6 Gamagrama hepático.
- 1.3.7 Urografía Excretora.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.4 Cirugía

1.4.1 Enucleación.

II.-TRATAMIENTO

2.1 Cirugía

2.1.1 Enucleación.

2.2 Radioterapia

Al sitio del primario, en campos combinados anterior y temporal en una dosis-tumor de 3500 a 4000 rads en dosis divididas durante 3 - semanas.

En un segundo tumor después de enucleación en recurrencias, en etapas tempranas de tumor bilateral.

2.3 Quimioterapia

2.3.1 Previa a la cirugía.

2.3.2 Simultánea a la radioterapia.

2.3.3 Posterior a cirugía y radioterapia.

2.3.4 Con drogas múltiples, periódicamente por dos años.

2.4 Crioterapia

2.4.1 Tumores pequeños anteriores al ecuador.

2.4.2 Como tratamiento adicional de segundos tumores.

2.5 Fotocoagulación

2.5.1 Tumores pequeños anteriores al ecuador.

2.5.2 Como tratamiento adicional de segundos tumores.

III.-PRONOSTICO

3.1 Etapa I curación de 95 %

3.2 Etapa II curación de 87 %

3.3 Etapa III curación de 67 %

3.4 Etapa IV curación de 30 %

IV.-SEGUIMIENTO

4.1 Examen bajo anestesia cada 4 meses hasta los 3 años.

4.2 Examen bajo anestesia cada 6 meses hasta los 5 años.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.3 Examen sin anestesia cada 6 a 12 meses después de los 5 años de edad.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

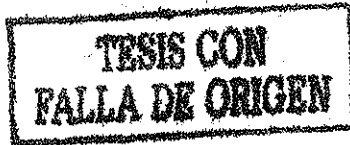
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Abramson DH, Ellsworth RM, Rosenblatt M, Jereb B, Kitchin FD. Retreatment of retinoblastoma with external beam irradiation. Arch Ophthalmol 100 (8): 1257-1260 Aug, 1982.
- 2.- Abramson DH, Ellsworth RM, Rozakis GW. Crioteraphy for retinoblastoma. Arch Ophthalmol 100 (8): 1253-1256 Aug, 1982.
- 3.- Abramson DH, Ellsworth RM, Tretter P, Adams K, Kitchin FD. Treatment of bilateral groups I through III retinoblastoma with bilateral radiation. Arch Ophthalmol 99 (10) 1763-1766, Oct, 1981.
- 4.- Abramson DH, Ellsworth RM, Tretter P, Javitt J, Kitchin F D: Simultaneous bilateral radiation for advanced bilateral retinoblastoma. Arch Ophthalmol 99 (10): 1761-1762, Oct. 1981.
- 5.- Abramson DH, Jereb B, Ellsworth RM. External beam radiation for retinoblastoma. Bull N.Y. Acad Med 57 (9): 787-802 Nov, 1981.
- 6.- Abramson DH, Marks RF, Ellsworth RM, Tretter P, Kitchin FD. The management for unilateral retinoblastoma without primary enucleation. Arch Ophthalmol 100 (8) : 1249-1252 Aug, 1982.
- 7.- Abramson DH, Piro PA, Ellsworth RM, Kitchin FD, Mc Donald M: Lactate dehydrogenase levels and isozyme patterns. Measurements in aqueous humor and serum of retinoblastoma patients. Arch Ophthalmol 97 (5): 870-871 May, 1979.
- 8.- Brady LW, Shields Ja Augsburger JJ, Day JL. Malignant intraocular tumors. Cancer 1; 49 (3): 578-585 Feb, 1982.
- 9.- Bullit E, Crain BJ. Retinoblastoma as a possible primary intracranial tumor. Neurosurgery 9 (6) : 706-709 Dec, 1981.
- 10.- Carlson EA, Letson RD, Ramsay KC, Desnick RJ. Factors for improved genetic counseling for retinoblastoma based on a survey of 55 families.



- Am J Ophthalmol 87 (4): 449-459 Apr, 1979.
- 11.- Dunphy EEB. The story of retinoblastoma. AM J Ophthalmol 58 (4) : 539-551 Oct, 1964.
 - 12.- Freeman CR, Essektube DL, Whitehead VM, Chevalier L, Little JM. Retinoblastoma : the case for radiotherapy and for adjuvant chemotherapy. Cancer 46 (9) : 1913-1918 Nov, 1980.
 - 13.- Giles AD. Metastatic retinoblastoma of the mandible. Br Dental J 147 (10) : 275-277 Nov, 1979.
 - 14.- González Iñiguez Rafael : Retinoblastoma. Problemas terapéuticos. - Tesis profesional. UNAM, 1965.
 - 15.- Goldberg L, Danzinger A. Computed tomographic scanning in the management of retinoblastoma. Am J Ophthalmol 84 (3) 380-382, Sep, 1977.
 - 16.- Goldberg L, Stein P. Immune complexes in retinoblastoma. Am J Ophthalmol 86 (3) : 395-399 Sep, 1978.
 - 17.- Howarth RO, Meyer D, Johnson WW, Shancks E, Pratt C. Stage related - combined modality treatment of retinoblastoma. Results of a prospective study. Cancer 1; 45 (5): 851-858 Mar, 1980.
 - 18.- Jakibeg FA, Tso MO, Zimmerman LE Danis P. Retinoblastoma and intracranial malignancy. Cancer 39 (5) : 2048-2058 May, 1977.
 - 19.- Judisch F, Apple DJ, Fratkin JD. Retinoblastoma. Arsurvivor 12 year after treatment for metastatic disease. Arch Ophthalmol 98 (4) : - 711-713 Apr, 1980.
 - 20.- Juidsch F, Shivanand R, Pathil PH. Current heritable retinoblastoma, pinealoma and trisomy X. Arch Ophthalmol 99 (10): 1767-1769 Oct, -- 1981.
 - 21.- Knudson AG, Meadows AT, Nichols WW, Hill R. Chromosomal deletion and retinoblastoma. NE.J. of Med 6 (20) : 1120-23 Nov, 1976.
 - 22.- Lagendijk JJ. Amicrowave Heating tchnique for the hypertermic treatment of tumors in the eye, especially retinoblastoma. Phys Med Biol 27 (11): 1313-1324 Nov, 1982.



- 23.- Mc. Cubbin JA, Sparts JS. The value of no touch isolation technique for resection of cancer. The eye as a model. Arch surg 115 (9) : - 224-228 Feb, 1980.
- 24.- Riccardi VM. Genetic etiology of retinoblastoma. Am J Ophthalmol 86 (3) Sep, 1978.
- 25.- Tohnishi Y, Yamana Y, Minei M, Ysshitomi F. Snowball opacity in retinoblastoma. Jpn J Ophthalmol 26 (2) : 159-165, 1982.
- 26.- Sanborn GE, Augsburger JJ, Shields JA. Spontaneous regression of bilateral retinoblastoma Br J Ophthalmol 66 (11): 685-690 Nov, 1982.
- 27.- Shields JA, Augsburger JJ. Current Approaches to the diagnosis and management of retinoblastoma. Surv Ophthalmol 25 (6): 347-372 May- -- Jun, 1981.
- 28.- Stannard C, Lipper S, Sealy R. Retinoblastoma: correlation of invasion of the optic nerve and choroid with prognosis and metastases. - Br J Ophthalmol 1 (63): 560-570, 1979.
- 29.- Suttow W, Vietti T, Fernbach D: Oncología Clínica Pediátrica. Editorial Labor, Barcelona, 1977.
- 30.- Taylor HR, Carrol N Crock GW. A scanning electron microscopic examination of retinoblastoma in tissue culture. Br J Ophthalmol 1 (63): 551-559, 1979.
- 31.- Weichselbaum R, Little JB. Familial retinoblastoma and ataxia telangiectasia. Cancer 45 (4) : 775-779 Feb, 1980.
- 32.- Walbaum R, Francois P, Farriaus JP, Woillez M. Un cas de retinoblastome bilateral avec monosomie 13 partielle (12 a 14). Human genet 44 (2): 219-226, 1978.