

P/135/97

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
SECCION BIBLIOTECA Y PUBLICACIONES

PROTOCOLO

RETINOBLASTOMA Y SEGUNDOS TUMORES PRIMARIOS

ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO

REVISIÓN DE 15 AÑOS EN EL

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

SANTAFÉ DE BOGOTÁ - COLOMBIA

1996

R 11269

HÉCTOR GÓMEZ MONTERO
RESIDENTE DE IV AÑO PATOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS UNIVERSIDAD NACIONAL

casca
288-05-02

289 6000

289 0776

ejt 347

348

ASESORES:

Dra. ELVIRA CASTRO DE PABÓN
MÉDICA PATÓLOGA
PROFESORA ASOCIADO DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
PATÓLOGA DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Dr. HÉCTOR POSSO VALENCIA
MÉDICO EPIDEMIÓLOGO
COORDINADOR DEL GRUPO DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

COLABORADORES:

GRUPO DE OFTALMOLOGÍA
GRUPO DE RADIOLOGÍA
GRUPO DE GENÉTICA
GRUPO DE ESTADÍSTICA
GRUPO DE PATOLOGÍA E HISTOTECNOLOGÍA

TABLA DE CONTENIDO

	<i>Pág.</i>
1. <i>INTRODUCCIÓN</i>	3
2. <i>MARCO TEÓRICO</i>	6
3. <i>JUSTIFICACIÓN</i>	16
4. <i>OBJETIVOS</i>	17
5. <i>HIPÓTESIS</i>	18
6. <i>DISEÑO METODOLÓGICO</i>	19
6.1 <i>TIPO DE ESTUDIO</i>	19
6.2 <i>MATERIALES Y MÉTODOS</i>	19
6.3 <i>PLAN DE ANÁLISIS</i>	20
7. <i>VARIABLES</i>	21
8. <i>PRESUPUESTO</i>	22
9. <i>FACTIBILIDAD</i>	23
<i>CRONOGRAMA</i>	24
<i>RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	25
<i>ANEXOS</i>	

1. INTRODUCCIÓN

El Retinoblastoma es un tumor intraocular de los primeros años de la vida, representa el 1-1.5% de todas las neoplasias en niños (1), siendo uno de los tumores causantes de invalidez y muerte como consecuencia de su diseminación al sistema nervioso central o a la presencia de tumores secundarios primarios los cuales aparecen en una mayor proporción en el campo de irradiación previa (2,55). En el Instituto Nacional de Cancerología representa el 6% de todos los tumores malignos pediátrico (56).

Es un tumor que usualmente no se reconoce al nacimiento, puede ocurrir esporádicamente o en forma hereditaria como un rasgo autosómico dominante de alta penetrancia; aunque ellos sean recesivos sobre un nivel molecular (3). Su diagnóstico en el 80% de los casos se hace entre el tercer y cuatro año de vida con un promedio de dos años; es raro en niños mayores de 6 años y algunos casos de Retinoblastoma bilateral se ha asociado a una edad avanzada de los progenitores (3).

Este tumor se origina en cualquiera de las capas nucleadas de la retina embrionaria lo que ha demostrado su origen neuroretinal. Se ha observado un incremento de la incidencia en las últimas tres décadas a pesar de los avances tecnológicos en su detección temprana y tratamiento oportuno; considerándose causa de este incremento el mejoramiento de la supervivencia de estos pacientes, lo que da la oportunidad de procreación (4,5).

Sobre la base de los datos de la carcinogénesis experimental así como las características clínicas del Retinoblastoma esporádico familiar, Knudson propuso la hipótesis de la doble mutación para explicar la tumorigénesis en el Retinoblastoma. Él propuso que dos eventos independientes son necesarios para que una célula adquiera el potencial para desarrollar una Retinoblastoma (6,7).

La transmisión genética del Retinoblastoma conforme a la hipótesis de la doble mutación consiste de una primera mutación a nivel germinal y una segunda a nivel de células somáticas. El gen responsable para el desarrollo del retinoblastoma, es el RB1 que está localizado en el cromosoma 13 banda q 14.2. No hay una mutación única del gen responsable del retinoblastoma ni hay un sitio único sobre el que parezca particularmente susceptible a la mutación. Ambos alelos del RB1 deben ser anormales para que se desarrolle el tumor (60,61).

El gen RB1 produce una proteína de 110 kd, la P110/RB1, la cual se encuentra en el núcleo y está comprometida en la regulación del ciclo celular. La ausencia de esta proteína está relacionada con la formación del tumor y, por lo tanto, su función parece ser la inhibición del crecimiento. La regulación del ciclo celular por la proteína P110/RB1 está relacionada con la fosforilación de la proteína. Una forma hipofosforilada de la P110/RB1 existe durante la fase G.0 y G.1 del ciclo celular. Esta forma de proteína se piensa que se liga a un factor de transcripción para inactivarlo. Durante la fase G.1 del ciclo celular la proteína es fosforilada, la fosforilación produce la liberación de la P110/RB1 del factor de transcripción, permitiéndole a este factor ejercer su efecto sobre la proliferación celular e inducir en la célula la replicación de su DNA (Fase S) (57).

Se hará un estudio descriptivo de las características clínico-patológicas del tumor en los pacientes de nuestra Institución revisando las respectivas historias clínicas con diagnóstico anatomopatológico final de retinoblastoma registrados entre el 1º de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1995.

Se pretende con la realización de este estudio de revisión, documentar la frecuencia real del tumor en nuestra Institución; observar la incidencia de tumores segundos primarios y el tiempo de sobre vida a partir del diagnóstico inicial; modalidad de manejo terapéutico y su posible relación con la aparición de estos tumores; historia familiar positiva; asociación de una delección cromosómica específica entre los pacientes y familiares; observar el comportamiento biológico del tumor en relación con su clasificación morfológica, y establecer comparaciones con las series mundiales abriendo las puertas a futuras investigaciones con respecto a la prevención de la aparición de tumores segundos primarios en los sobrevivientes de retinoblastoma y alcanzar una mejor sobrevida de estos pacientes basados en la oportuna consejería genética.

Se justifica la realización de este trabajo como una continuación unificadora de las diferentes modalidades de estudios que se han venido realizando aisladamente desde tiempos atrás en el Instituto Nacional de Cancerología, y como una actualización bibliográfica.

2. MARCO TEÓRICO

El retinoblastoma fue probablemente primero descrito en el año de 1597 (7), pero es una enfermedad antigua demostrada en la escultura Maya desde el año 2.000 a. de C. (8), ha recibido diferentes nombres, el entendimiento de su patología comienza en el siglo XIX cuando la anestesia general y el oftalmoscopio permiten su diagnóstico y algunas curas por enucleación (9).

En su inicio se atribuyó a este tumor un origen glial hasta que pudo demostrarse que se originaba en cualquiera de las capas nucleadas de la retina embrionaria y en el año de 1926 Verhoeff sugirió el término de retinoblastoma (10).

Es el tumor intraocular más frecuente en los primeros años de la vida está a menudo presente al nacimiento y está casi enteramente restringido a los lactantes. Alrededor del 80% de los casos son diagnosticados antes de la edad de 3 a 4 años, con una edad media del diagnóstico a los 2 años (2). El descubrimiento del retinoblastoma más allá de la edad de 6 años es rara. La incidencia de presentación ha variado de 1:16.000 a 1:34.000 nacidos vivos (11); observándose un incremento del número de casos en las últimas tres décadas (12). Principalmente en América Latina, en Perú, Bolivia y Ecuador.

Su distribución geográfica es mundial y no hay predilección por raza ni sexo, pero la proporción de mortalidad es mayor en negros que en blancos por razones desconocidas (13). Los estudios genéticos han demostrado dos formas de presentación de este tumor, la forma hereditaria que puede ser transmitida por un progenitor o puede originarse de una nueva mutación en células germinales, y la forma no hereditaria del tumor que se origina por mutación espontánea en células somáticas, los retinoblastos (14).

Hay importantes diferencias entre estas dos formas del tumor. El tipo de hereditarios ocurre aproximadamente en el 60% de todos los retinoblastomas, y el otro 40% son heredados de un padre sobreviviente afectado o de un progenitor portador del gen (no

está afectado por la enfermedad) o son el resultado de una nueva mutación a nivel germinal, en un progenitor previamente sano. En la mayoría de los casos esporádicos (no hereditarios) los individuos afectados son el producto de nuevas mutaciones germinales. El retinoblastoma hereditario está presente en esas situaciones clínicas en la cual hay una historia familiar positiva del tumor o, en el caso de enfermedad esporádica, cuando el individuo es afectado bilateralmente. Los pacientes con retinoblastoma no hereditario tienen enfermedad unilateral sin historia familiar. Sin embargo, aproximadamente un 10 a 12% de los pacientes con enfermedad esporádica unilateral actualmente tienen la forma hereditaria (15).

Sobre la base de la carcinogénesis experimental así como las características clínicas del retinoblastoma esporádico familiar, Knudson propuso la hipótesis de la doble mutación para explicar la tumorigénesis del retinoblastoma (1,2). En la forma hereditaria dominante, la primera mutación, una mutación a nivel germinal, ocurre precigóticamente y está presente en todas las células incluyendo las retinales, mientras la segunda mutación ocurre en una célula retinal somática. En la forma no hereditaria los dos o más eventos consecutivos son mutaciones somáticas en la misma célula retinal.

Los pacientes quienes tienen una mutación germinal hereditaria desarrollan múltiples tumores en uno o ambos ojos y en forma más temprana que los no portadores. Los portadores del gen del retinoblastoma adquieren principalmente tumores bilaterales y aproximadamente un 5% no desarrollan tumor (16).

El gen responsable para el retinoblastoma, es el RB1, está localizado sobre el brazo largo del cromosoma 13 banda q 14.2 (5). El gen RB1 se expande aproximadamente 200 kb y contiene 27 exones y 26 intrones (57). No hay una mutación única del gen responsable para el retinoblastoma, ni hay un sitio único sobre el gen que parezca particularmente susceptible a la mutación (58). Mutaciones puntuales y pequeñas deleciones son más comúnmente encontradas (59), duplicaciones y translocaciones también han sido reportadas. Ambos alelos del RB1 deben ser anormal para el desarrollo del tumor. En aproximadamente un tercio de los casos, la segunda mutación se origina independientemente de la primera, y en los restantes dos tercios, el alelo normal es reemplazado por el alelo anormal (pérdida de Heterocigocidad) (60,61).

El gen RB1 produce una proteína de 110 kb, la p110 / RB1, la cual se encuentra en el núcleo y está comprometida en la regulación del ciclo celular. La ausencia de esta proteína está relacionada con la formación del tumor y por lo tanto, su función parece ser la inhibición del crecimiento.

La regulación del ciclo celular por la P110/RB1 está relacionada con la fosforilación de la proteína. Una forma hipofosforilada de la p110/RB1 existe durante la fase G.0 y G.1 del ciclo celular.

La p110/RB1 hipofosforilada se liga a un factor de transcripción, "inactivándolo". Durante la parte final de la fase G.1 la proteína es fosforilada; la fosforilación resulta en la liberación de la p110/RB1 del factor de transcripción, permitiendo que este factor ejerza su efecto sobre la proliferación celular y así inducir a la célula para que replique su DNA (fase S) (62). Las células tumorales de retinoblastoma no contienen la proteína p110/RB1 (63). A pesar de esta observación, el efecto actual de la supresión del tumor de la proteína aparece limitado. Tres aspectos del retinoblastoma soportan este concepto. El primero es la historia natural de los pacientes quienes portan una mutación germinal del RB1; aunque esos pacientes abrigan una mutación tumorigénica potencial en cada célula, solamente unos pocos tipos específicos de tumor normalmente se desarrollan. El retinoblastoma se origina en el 85% de los pacientes y aproximadamente el 20% desarrollan tumores adicionales más tarde en el transcurso de la vida. El segundo hallazgo que soporta el concepto de la tumorigenicidad limitada es que los cultivos de células de tumores humanos asociados con mutaciones RB1 la introducción del tipo salvaje RB1 y subsecuente expresión del p110/RB1 no resulten un significativo cambio en la proporción de crecimiento o morfología de la célula tumoral. El tercer hallazgo es que todos los tumores (retinoblastomas) estudiados citogenéticamente muestran otras anomalías cromosómicas en adición a la mutación RB1, incluidas aneuploidia de los cromosomas 6p y 1q, y translocaciones que comprometen el cromosoma 14q32, 17p12 y el 10a25 (64,65). Los pacientes quienes albergan una mutación germinal del RB1 están en un riesgo para desarrollar segundos tumores no oculares. La incidencia de esos segundos tumores en estos pacientes es aproximadamente de 15 a 20% durante los 20 años siguientes al diagnóstico de retinoblastoma (66), y la mortalidad acumulativa es aproximadamente del 26% a los 20 años (67). Una alta incidencia de tumores ocurre en pacientes quienes recibieron irradiación como parte de su tratamiento para retinoblastoma, y este riesgo parece estar confinado a los campos de radiación (68).

El segundo tumor más común en pacientes con retinoblastoma hereditario en las series mundiales es el sarcoma osteogénico, el cual usualmente ocurre durante la segunda década (68), el momento oportuno puede estar relacionado con la incrementada actividad metabólica asociada con la pubertad. Un subgrupo de pacientes con sarcoma osteogénico sin retinoblastoma muestran completa homocigocidad del cromosoma 13 en todos los locus ensayados, sugiriendo que ellos pueden portar una mutación común del gen RB1 (69). Las mutaciones del RB1 y del TP53, otro gen de supresión tumoral fueron encontrados en el sarcoma osteogénico de un paciente con retinoblastoma bilateral que no tenía el TP53 en su retinoblastoma (70).

Esto sugiere que la formación del sarcoma osteogénico requiere de mutaciones en adición a esas en el RB1 justo como tumores retinoblastomas mismos.

La inactivación mutacional del gen RB1 es encontrada no solamente en retinoblastoma sino también en otros cánceres tales como osteosarcomas, carcinoma de célula pequeña de pulmón, sarcoma de tejido blando, carcinoma de mama y otros (21,22,23).

La fosfoproteína PT.53 descrita por Deleo en 1979 (60) es otra proteína codificada por un antiocongen cuya mutación juega un papel importante en la formación de retinoblastoma y se encuentra localizada en el cromosoma 17, en el brazo corto, en la banda P13.1 y se ha observado que puede ser neutralizada por la proteína MDM2. La mutación de un alelo está presente en más de 51 tipos de cánceres, por lo tanto la delección 17P o monosomía 17 es un evento genético importante para la presentación del retinoblastoma (59).

El retinoblastoma es un tumor que se caracteriza por un rápido crecimiento ocasionando en pocas semanas destrucción de la retina llenando el ojo por agrandamiento directo o por crecimiento de siembras tumorales. Se ha observado regresión espontánea en un 1% aunque esto crea confusión en distinguir una verdadera regresión, de la variante benigna conocida como retinocitoma o retinoma (24,25,26). El retinoma histológicamente está compuesto por células viables de apariencia benigna que muestran un alto grado de diferenciación fotorreceptora y el ojo conserva su visión normal, oftalmoscópicamente se parece a un retinoblastoma que ha regresado después de la radioterapia lo cual explica la confusión.

Los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen un riesgo sustancial de desarrollar tumores segundos primarios. De 688 niños con retinoblastoma hereditario bilateral y unilateral irradiados, 89 desarrollaron tumores segundos primarios: 62 en el campo de irradiación (70%) y 27 fuera del campo de irradiación (30%) (27). 23 pacientes adicionales quienes nunca recibieron radioterapia, 5 desarrollaron tumores segundos primarios. El periodo latente para la presentación de estos tumores segundos primarios fue de 10.4 años y fueron predominantemente sarcomas siendo el osteosarcoma el más frecuentemente observado. Además de la implicación de la radioterapia como causante de estos tumores segundos primarios el uso de la quimioterapia, particularmente la ciclofosfamida, se ha relacionado también con un incrementado riesgo de presentación de estos tumores. Se ha sugerido que los pacientes con retinoblastoma hereditario son particularmente sensibles a los efectos carcinogénicos de la radiación, observándose que los fibroblastos de tales pacientes tienen una incrementada sensibilidad a la irradiación y una reparación defectuosa del ADN (28,29,30).

Una segunda forma de malignidad asociada con retinoblastoma es el retinoblastoma intracraneal ectópica, se origina en las células de origen fotorreceptor en la glándula pineal y región supraselar (31). Estos tumores, los cuales son histológicamente similares al retinoblastoma, a menudo muestran un alto grado de diferenciación fotorreceptora, lo cual no es observado en retinoblastomas metastásicos, y este cuadro recibe el nombre de retinoblastoma triateral porque invariablemente ocurren en sujetos con la forma bilateral del tumor (32).

Los retinoblastomas pueden contener tres patrones celulares básicos: retinoblastos indiferenciados, rosetas, y fleurettes. El más común (65%) es el retinoblasto indiferenciado (33), una célula poligonal o redonda con escaso citoplasma, un núcleo grande hipercromático, nucléolo prominente y membrana nuclear no plegable.

El retinoblastoma característicamente forma rosetas de la variedad de Flexner-Wintersteiner, e infrecuentemente de la variedad de Homer Wright (34), las fleurettes es el patrón histológico más diferenciado a célula fotorreceptora y son células con abundante citoplasma eosinofílico agrupadas en forma de un ramillete (35).

Como en las rosetas, la matriz extracelular que rodea el proceso es un mucopolisacárido ácido resistente a la hialuronidasa. Las mitosis, la necrosis y calcificaciones son infrecuentes en asociación con fleurettes. Las rosetas de Flexner-Wintersteiner y las fleurettes son características de retinoblastoma y uno de otros tumores, como el pineoblastoma con diferenciación retinoblastomatosa (36,37).

Un gran número de rosetas está asociado con una decreciente tendencia del tumor a la invasión extraocular y a las metástasis (38,39); las características de buena diferenciación del retinoblastoma son raras en focos metastásicos (40). La formación de rosetas ha sido ampliamente correlacionada con una mejor supervivencia estadística, rareza de metástasis y en menor grado de invasividad (38,40). La formación de fleurettes ha sido correlacionada con un bajo crecimiento constituyendo una variante benigna o no progresiva observada en familias con retinoblastoma hereditaria (34,34,41,42).

Los estudios de microscopía electrónica, bioquímicos e inmunquímicos demostraron el origen fotorreceptor de las células del retinoblastoma; se ha observado captación de precursores de catecolaminas y proteínas ligadoras de retinol y ácido retinoico en algunas células de retinoblastoma (42,43).

El retinoblastoma maligno tiene varias características que determinan su comportamiento biológico: rápido crecimiento y necrosis, falta de cohesión celular, multicentricidad e invasividad.

El retinoblastoma crece rápidamente y en un 50-60% sufre necrosis especialmente cuando está confinado a la retina. La necrosis se correlaciona con hiperplasia endotelial y con hialinización vascular. Restos nucleares de células tumorales son fagocitados por linfocitos (emperipolesis) y células del retinoblastoma (apoptosis) (40,44,45,46,47). Se han observado cuatro patrones de crecimiento tumoral: el crecimiento endofítico que se inicia de la superficie interna de la retina hacia el humor vítreo. El crecimiento exofítico que se inicia de la capa externa de la retina hacia el espacio subretinal, elevando la retina y desprendiéndola. un tercer patrón que es el crecimiento mixto (endofítico - exofítico) y son probablemente más comunes que los retinoblastomas puramente exofíticos o endofíticos, especialmente entre los tumores más grandes, y un cuarto que es el retinoblastoma infiltrante difuso que son los menos comunes y a menudo originan una

mayor dificultad en el diagnóstico clínico. Ellos crecen difusamente en la retina sin engrosarla ampliamente y por lo tanto pueden escapar al reconocimiento clínico.

Las células del retinoblastoma a menudo se desprenden de la masa principal y crecen independientemente en nuevas posiciones como un agregado esferoidal, un proceso conocido como siembra, el cual en el humor vítreo puede ser confundido clínicamente con una enfermedad inflamatoria.

El tumor en la coroide está expuesto a la rica vascularización de este tejido, y la diseminación hematológica llega a ser más probable.

Una consecuencia desastrosa visual de cierto retinoblastomas es el glaucoma, el cual tiene una de las dos causas. Primero, un crecimiento tumoral masivo o un desprendimiento retiniano total puede empujar el iris lo suficiente para ocluir la malla trabecular. Segundo, una membrana neovascular puede crecer sobre el iris y sobre la malla trabecular bloqueando la salida del humor acuoso, elevando así la presión intraocular. Folkman ha demostrado un factor angiogénico producido por el retinoblastoma. La neovascularización del iris y el glaucoma neovascular pueden ser exacerbados por la radioterapia; por lo tanto, los pacientes que presenten este hallazgo no son buenos candidatos para esta modalidad terapéutica (48,49).

El retinoblastoma se disemina por extensión directa en la órbita a lo largo de los vasos emisarios esclerales, por invasión del nervio óptico, por la ruta hematológica o por invasión linfática (26). Todos los retinoblastomas tienen una tendencia a invadir el nervio óptico (68).

La diseminación hematológica conduce a una amplia diseminación metastásica a los huesos, cerebro y otros órganos (50). Los primeros síntomas de las metástasis incluyen anorexia, pérdida de peso, vómito y cefalea. La muerte en la enfermedad metastásica ocurre entre 5 a 6 meses del inicio de las metástasis a pesar del tratamiento.

En la actualidad hay consenso concerniente al pobre pronóstico de la invasión extraescleral microscópica y la invasión de la línea de la resección quirúrgica del nervio óptico y/o del espacio subaracnoideo. Sin embargo, el riesgo potencial con otros sitios de compromiso extrarretinal permanecen controversiales. Los estudios estadísticos

multivariados han mostrado que el compromiso del nervio óptico y coroidal son los dos más útiles factores pronóstico. La quimioterapia adjunta ha sido usada para prevenir metástasis en pacientes con riesgo significativo, y su valor es claramente aceptado en caso de enfermedad microscópica extraescleral y/o compromiso de la línea de resección del nervio óptico y/o el espacios subaracnoideo. Aunque estudios practicados han postulado que la quimioterapia podría incrementar el riesgo de segundos tumores, específicamente en pacientes con retinoblastoma hereditaria (71).

Muchos de los retinoblastomas por intermedio de las técnicas modernas son diagnosticados mientras el tumor permanece intraocular. Los signos y síntomas de un tumor intraocular dependen de su tamaño y posición. El signo más común es la leucocoria de uno o ambos ojos, el cual ha sido llamado el reflejo del "ojo de gato" para lo cual el progenitor describe como una apariencia inusual del ojo; la leucocoria se manifiesta cuando el tumor es completamente grande o ha sido causado un desprendimiento total de la retina, conduciendo a una masa retrolental que es visible a través de la pupila. El siguiente signo de presentación más común es el estrabismo, el cual ocurre cuando un tumor se origina en la mácula, causando pérdida de la visión central y por lo tanto pérdida del reflejo fusional así es que el ojo puede desviarse resultando en exotropía. Otros signos de presentación ocasional son la inflamación orbitaria, hifema, pupila fija, heterocromía del iris. Los tumores intraoculares no son dolorosos a menos que un glaucoma secundario o una inflamación esté presente.

La mayoría de los padres de niños con retinoblastoma notan una anomalía del ojo antes que sea evaluado por el clínico. El diagnóstico es establecido clínicamente por exámenes oftalmoscópicos. Mientras la apariencia microscópica de una masa rosada cremosa o blanca que se proyecta en el humor vítreo, hallazgos asociados de desprendimiento retinal, hemorragia vítrea u opacidad pueden hacer difícil la inspección, característicamente, el diagnóstico puede ser hecho por estudio oftalmoscópico, radiográfico, y ultrasonográfico, este último estudio es de particular valor en demostrar la presencia o ausencia de una masa en el segmento posterior en casos donde el fondo puede estar oscurecido por desprendimiento o hemorragia. La identificación radiográfica de calcio intraocular es sugestiva de retinoblastoma porque es extremadamente raro que cualquiera otra enfermedad ocular de niños produzca calcio. La resonancia magnética es útil para diagnóstico cuando no hay calcio

(51,52,53). Además la tomografía computarizada evalúa compromiso macroscópico del nervio óptico, siembras subaracnoidea y compromiso cerebral.

El diagnóstico diferencial incluye retinopatía del prematuro, hiperplasia persistente primaria del vítreo, toxocara canis, toxoplasmosis, y otros tipos de uveítis severa. Un 14% de los casos son mal diagnosticados como endoftalmitis o uveítis (54).

El manejo del retinoblastoma depende del tamaño del tumor y de la extensión de la enfermedad; por lo tanto, la estadificación es importante, y la clasificación modificada de Reese-Ellsworth (1963) ha sido generalmente adaptada como el standar para la enfermedad intraocular (55). Este esquema predice la probabilidad de control tumoral y la preservación de la visión pero no predice la sobrevida. Divide los pacientes de acuerdo a la probabilidad de preservación de la visión siguiente a la radioterapia en la base del tamaño tumoral, número y localización de lesiones, y presencia de siembras vítreas, en grupo favorable, dudoso, o desfavorable. El tamaño del tumor es convencionalmente expresado en comparación con el disco óptico, el cual tiene un diámetro de 1.5 mm. cada ojo debe ser evaluado separadamente para seleccionar el tratamiento. No hay un sistema de estadificación standar para la enfermedad que se ha extendido más allá del globo ocular. Un sistema propuesto por investigadores en el hospital de "St. Jude" distinguen la enfermedad en cuatro estados: estado uno, tumor confinado a la retina; estado dos, tumor confinado al globo ocular; estado tres, extensión extraocular (regional) y estado cuatro, metástasis a distancia (56). Sin embargo para propuestas de evaluación de los programas de tratamiento, es suficiente subdividir el estado con respecto al tumor intraocular, compromiso del nervio óptico, extensión orbitaria o metástasis a distancia. Existen otros sistemas de estadificación como son el sistema TMN, el sistema de la Universidad de ESSEN según el doctor Hopping (1981), la clasificación de Kope'iman y McLean (1983).

Las modalidades terapéuticas usadas incluyen fotocoagulación, crioterapia, radiación o enucleación, aunado a esta quimioterapia. La quimioterapia adjunta debe ser restringida a los pacientes con riesgo significativo de enfermedad orbitaria y/o metastásica. Es de conocimiento las complicaciones secundarias en mayor o menor grado dependiendo de la modalidad terapéutica (71).

3. JUSTIFICACIÓN

Es de conocimiento actual la morbi-mortalidad de los pacientes afectados por retinoblastoma y el incremento de este tumor en las últimas décadas, la presencia de complicaciones en sobrevivientes consistente en la aparición de tumores segundos primarios, más frecuentes en los campos previamente irradiados, no conocemos la real incidencia de complicaciones de los pacientes de nuestra Institución, ni su asociación con deleciones cromosómicas específicas ya que en los últimos años estudios genéticos se están practicando al tejido fresco de pacientes que consultan a la Institución por presentar este tumor. Por lo tanto, justificamos conocer la magnitud de este problema y conocer la real incidencia de lo arriba planteado, y de esta manera estaríamos contribuyendo a la continuación de trabajos sobre este tema realizado previamente en nuestro medio, se justifica además obtener datos verdaderos de este tipo de tumor en el Instituto Nacional de Cancerología, para entrar en un estudio cooperativo Latinoamericano para el diagnóstico y tratamiento oportuno de esta entidad, comparar los resultados obtenidos con las series mundiales actuales y finalmente abrir las puertas a futuras investigaciones en la prevención de las complicaciones basados en asesorías genéticas.

4. OBJETIVOS

Conocer la frecuencia y la real tendencia de ésta en tumores pediátricos en nuestra Institución en los últimos 15 años.

Incidencia de tumores segundos primarios, y su tiempo de presentación a partir del diagnóstico inicial.

Modalidad de manejo terapéutico empleada y su relación con la aparición de estas segundas neoplasias.

Historia familiar entre los pacientes de la Institución.

Asociación entre una delección cromosómica específica en el tumor primario y la aparición de tumores secundarios en los pacientes de la Institución.

Comportamiento biológico valorado por la aparición de metástasis del tumor en relación con su clasificación morfológica.

Tasa de supervivencia de nuestros pacientes

Valorar factores pronósticos de aparición de segundos tumores primarios en pacientes con retinoblastoma.

5. HIPÓTESIS

Cuál es la incidencia de aparición de tumores segundos primarios posteriores al tratamiento.

De las modalidades terapéuticas usadas, cuál está asociada con mayor frecuencia con la aparición de tumores segundos primarios.

Qué relación existe entre la delección cromosómica en la primera neoplasia y la aparición del segundos tumores primarios?

Es posible que exista en nuestros pacientes una delección cromosómica específica asociada a un comportamiento biológico específico de retinoblastoma.

Es posible que exista una relación entre comportamiento biológico, clasificación morfológica y delección cromosómica específica en nuestros pacientes.

Es posible que exista una relación entre la delección cromosómica y la sobrevida de los pacientes con retinoblastoma.

6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio descriptivo de un cohorte retrospectivo conformado por los casos de pacientes con diagnóstico final de retinoblastoma vistos en un periodo de 15 años en el Instituto Nacional de Cancerología.

6.2 MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se efectuará con base al material de archivo de los grupos de Estadística, Pediatría, Oftalmología, Radiología y Patología existentes en el Instituto Nacional de Cancerología y correspondientes a los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma hecho en esta Institución en el tiempo comprendido entre el 1º de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1995.

Con respecto a los métodos de patología se recuperarán y revisarán las láminas histológicas en hematoxilina y eosina, coloraciones especiales y los estudios de inmunohistoquímica de cada caso, igualmente los bloques de parafina para practicar cortes nuevos y/o los estudios especiales que el caso amerite y que se tengan disponibles en el momento (inmunohistoquímica, histoquímica, etc.).

Se revisarán los informes finales emitidos por el Departamento de Patología haciendo énfasis en la clasificación morfológica dada y su relación con el comportamiento biológico del tumor.

Se revisarán los estudios genéticos practicados al tejido tumoral analizando las deleciones cromosómicas específicas para cada caso. A los pacientes fallecidos a los cuales se les haya practicado autopsia se revisará la causa directa de la muerte y sitios frecuentes de metástasis.

Los criterios de exclusión del presente estudio serán los siguientes:

- Se excluirán los pacientes con diagnóstico clinicopatológico de retinoblastoma sin láminas histológicas ni bloques de parafina en los archivos de patología de la Institución.*
- Se excluirán los pacientes con diagnóstico anatomicopatológico de tumor de células pequeñas y redondas de la infancia diferentes a retinoblastoma, cuando se hizo diagnóstico previo de este tumor en la primera consulta.*

6.3 PLAN DE ANÁLISIS

Los resultados del presente estudio serán sometidos a prueba de la significancia estadística (Kaplan-Meier y Logrank). Los datos serán recogidos en formularios diseñados para tal fin (ver anexo) y se introducirán en una base de datos creada en D.Base; para el análisis se contará con la ayuda de Epiinfo 6.040 y SAS. Los pacientes se describirán inicialmente en sus variables más importantes de acuerdo al momento en que se les diagnosticó el retinoblastoma.

Se calculará el riesgo en el tiempo de desarrollar un segundo tumor primario; de acuerdo además a futuros pronósticos, para esto se utilizará el método de sobrevivencia de Kaplan-Meier y para la comparación de sobrevivencias se usará el test de Logrank.

7. VARIABLES

Se revisarán las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma observando los siguientes parámetros: edad, sexo, procedencia, raza, sintomatología, signos físicos, antecedentes familiares y personales, antecedentes quirúrgicos, exámenes paraclínicos, estudios genéticos, modalidad de manejo terapéutico empleada, seguimiento, supervivencia y complicaciones, estudios de imagenología diagnóstica perteneciente a cada caso, estudios genéticos practicados al material tumoral y de los segundos tumores si existiesen.

8. PRESUPUESTO

Para la realización de este estudio se contará con la colaboración prestada por los departamentos previamente mencionados quienes suministrarán los elementos disponibles y necesarios, además se consultarán con el laboratorio de genética de la Institución y de la Universidad Nacional de Colombia los casos pertinentes al estudio.

9. FACTIBILIDAD

La realización de este estudio está asegurada debido a que es de conocimiento la frecuente consulta y remisión de pacientes con este tipo de neoplasia a la Institución; existen los medios y recursos adecuados, así como la disponibilidad de los investigadores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Lennox El, Draper G, Sanders B: Retinoblastoma: A study of Natural History and Prognosis of 268. Br. Med J. 3: 731, 1975.*
2. *Gaitán Y. M: Retinoblastoma: Analysis of cases. INT. Journal Radiation Oncology Biol PH y S. 4: 359.365, 1978.*
3. *Francois J. Matton MTH, Se Bies, et al: Genesis and Genetics of Retinoblastoma. Ophthalmologica 170: 405-425, 1975.*
4. *Zimmerman LE. Retinoblastoma and Retinocitoma: Oftalmología. Retina Volumen III pág. 1292, Edit Spencer 1985.*
5. *Jack Rootman, Jean D.A. Garruthers, Roberta R. Milie: Retinoblastoma. Peaspect. Pediatr. Pathol, Vol 10, PP. 208-258 (KARGER, bASEL 1987).*
6. *Knudson AG Jr: Persons High Risk of Cancer. N Engl J Med: 301, 606, 1979.*
7. *Dunpay, E.B.: The Story of Retinoblastoma. AM J OPHTHAL. 58: 539-552: 1974.*
8. *Dollfus, M.A.; Auver T.B.: Le Gliome de la Retine (retinoblastoma et les Pseudogliomes: etude clinique, Genetique et Therapeutique. SOC Fr Ophthal (1953).*
9. *Tumors of the Eyes and Adnexa Armea Forces Institute of Pathology. Pag. 43-62 1956. Algernon. B. Reese.*
10. *Ellsworth R.: The Practical Management of retinblastoma Trans AM Ophthalmol Soc 67: 462, 1969.*

11. Tarkkanen, A. Tuvonen E: *Retinoblastoma IN Finland. 1912-64 Acta Ophthalmol 49: 293, 1971.*
12. Jensen RD Miller E W: *Retinoblastoma: Epidemiologic Characteristics. N Engl J. MED. 285: 307; 1971.*
13. Murphree A., Benedict wf: *Retinoblastoma: Clues to human oncogenesis Science 223:1028-1033, 1984.*
14. Knudson AG, Hethcote HW, Brown bw: *Mutation and childhood cancer: A probabilistic model for the incidence of retinoblastoma Proc Natl Acad Sci USA 72: 5116-5120, 1975.*
15. Knudson AG: *Retinoblastoma: A prototypic hereditary neoplasm. Semin Oncol 5:57-60, 1978.*
16. Knudson AG., Meadows AT., Nichols WW. et al: *Chromosomal deletion and retinoblastoma. N. Engl J. Med 195: 1120-1123, 1976.*
17. Francke V., Kung F: *Sporadic bilateral retinoblastoma in 13 q-chromosomal deletion. Med Pediatr Onco 2:379-385, 1976.*
18. Sparkes Rs., Murphree AL., Lingua RW: *Gene for Hereditary retinoblastoma assigned to human chromosome by linkage to esterase D. Science 219:971-973. 1983.*
19. Lee EY-HP. Lee W-H: *Molecular cloning of the human esterase D gene, a genetic marker of retinoblastoma. proc natl acad Sci USA 83:6337-6341. 1986.*
20. Lee W-H. Shew J-Y. Hong F, et al: *The retinoblastoma susceptibility gene product is a nuclear phosphoprotein associated with DNA binding. nature 329.642-645, 1987.*
21. Whyte P. Buchkovich HJ. Horowitz JM: *Associations between an oncogene and an anti-oncogene: The adenovirus E1A proteins bind to the retinoblastoma gene product Nature 334:124-129, 1988.*

22. De-Caprio JA, Ludlow JW, Figge J, et al: SV40 large tumor antigen forms a specific complex with the product of the retinoblastoma susceptibility gene *Cell* 54:275-283, 1988.
23. Gallie BL, Ellsworth RM, Abramson KH: Retinoma: Spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation? *Br J Cancer* 45: 513-521, 1982.
24. Margo CE, Hidayar A, Kopelman J: Retinocytoma: A benign variant of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 101: 1519-1531, 1983.
25. Zimmerman LE. *Retinoblastoma and Retinocytoma: Oftalmología Retina volumen III*, pág. 1292 Edit Spencer, 1985.
26. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD: Second monocular tumors in retinoblastoma survivors: Are they radiation induced? *Ophthalmology* 91:1351-1355, 1984.
27. Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE: Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma *Br J Cancer* 53:661-671, 1986.
28. Weichselbaum RR, Nove J, Little JB X-ray sensitivity of diploid fibroblasts from patients with hereditary or sporadic retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 75:3962-3964, 1978.
29. Albert DM, Walton DS, Weichselbaum RR: Fibroblast radiosensitivity and intraocular fibrovascular proliferation following radiotherapy for bilateral retinoblastoma. *Br J. Ophthalmol* 342, 12986.
30. Kingston JE, Plowman PN, Hungerfor JL: Ectopic intracranial retinoblastoma in childhood *Br J. Ophthalmol* 69:742-748, 1985.
31. Holladay DA, Holladay A, Montebello JF. Clinical presentation, treatment, and outcome of trilateral retinoblastoma *Cancer* 67:710-715, 1991.

32. Nork Michael T, Schwartz Terry L. *Tal Retinoblastoma: Ceil of ortgin arch Ophthalmol* Vol 114, pag 791-802, 1995.
33. Wintersteiner H.: *Die Neuroepithehoma retinae. Eine anctomische una klinische Studiæ. p. 14, 1987.*
34. Radnoi, M. *The occurence of fleurettes in retinoblastoma. Magy Onkil 20:250, 1970.*
35. Stefanki, S. Manschot W.: *Pinealoblastoma with retinoblastomatous differentiation. Brain 102:321-332, 1979.*
36. Herrick M., Rubinstein L.: *The cytological differentiating potential of pineal pcrenchymal neolasms (true pinealomas). Brain 102:289-320, 1979.*
37. Stannard, C., Lipper, S., Sealy R. et al: *Retinoblastoma correiation of invasi6n of the optic nerve and choroid with prognosis and metastasis Br. J. Ophthal. 63:560-510, 1979.*
38. Brown D.H. *The clinicopathology of retinoblastoma. Am J. Ophthal 61:508-514, 1966.*
39. Packhill EM. Benedict WL *Gliomas of the retina. A histopathologic study. Am. J. Ophthal 24:1354-1373, 1941.*
40. Gcllie B.L. Ellsworth R.M.: *Apramson D.H. et al: Retinoma: spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutataion? Br. J. Cancer 45:513.554, 1982.*
41. Mcgc C., Hidavat A., Kopelman., J. Zimmerman L.E.: *Retinocytoma: A bening variant of retinoblastoma Archs Ophthal 101: 1519-1531, 1983.*
42. Saari J.C., Futterman, S. Bredberg, L. *Cellular retinol ana retinoie acid-binding proteins of bovine retine J. biol chem 253: 6432, 1978.*

43. Wiggert B., Russel P., Lewis M., Chader G. Differential binding to soluble nuclear receptors and effects of cell viability of retinol and retinoic acid in cultured retinoblastoma cells *Biochem biophys. Res Commun* 79:218, 1977.
44. Sang, DN., Albert, D.M. Retinoblastoma. Clinical and histopathologic features. *Human Pathol* 13: 133-147, 1982.
45. Wolter. J.R. The blood vessels of retinoblastomas. *Arch Ophthalmol* 66:45, 1961.
46. Walton A., Grant W. Retinoblastoma and iris neovascularization *Am J. Ophthalmol* 65:598-599, 1968.
47. Folkman J. Tumor angiogenesis factor. *Cancer Res* 34:2109-2113, 1974.
48. MacKay CJ., Abramson DH., Ellsworth RM. Metastatic patterns of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 102:391-396, 1984.
49. Poujol J., Varena B. Contribution of echography of echography to the diagnosis of retinoblastoma: A homogeneous B-Scan Study *Ultrasound Med Biol* 11_171-175, 1985.
50. Hermsen VM. *Echographic diagnosis in bloody eye (ed): Contemporary Issues in Ophthalmology, vol 2: Retinoblastoma. pp 111-127 New York. Churchill-Livingstone, 1985.*
51. Arigg PG, Hedges TR., Char DH. Computed tomography in the diagnosis of retinoblastoma *Br J. Ophthalmol* 67:588-591, 1983.
52. Stafford WR., Yanoff M., Pameil B. Retinoblastoma initially misdiagnosed as primary ocular inflammations. *Arch Ophthalmol* 82:771-773, 1969.
53. Ellsworth RM. The practical management of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 67:462-534, 1969.
54. Pratt CB. Management of malignant solid tumors in children. *pediatr Clin North Am* 19:1141-1155, 1972.

55. Guse TR., Weis L. *Leiomyosarcoma of the femur in a patient. With a history of retinoblastoma. The Journal of Bone and Joint surgery* 76, A: 904-906, 1994.
56. *Registro Institucional de Cáncer INC. Casos nuevos de cáncer en el INC por grupos Etarios ambos sexos. División de Epidemiología INC, 1980-1994 (comunicación personal).*
57. Mc Gee TL, Yandell DW, Dryja TP: *structure and partial genomic sequence of the Human retinoblastoma susceptibility Gene. Gene* 80:119-128, 1989.
58. Canning S., Dryja TP: *short, direct repeats at the breakpoint of deletions of the retinoblastoma gene. Proc Natl Acad Sci USA.* 86:5044-5048, 1989.
59. Hogg A, Bia B, Onadim Z, et al: *molecular mechanisms of oncogenic mutations in tumors from patients with bilateral and unilateral retinoblastoma, proc natl acad sci USA.* 90:7351-7355, 1993.
60. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, et al: *expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. nature.* 305:779-784, 1983.
61. Zhu X, Dunn JM, Goddard AD, et al: *mechanisms of loss of heterozygosity in retinoblastoma cytogenet cell genet* 59: 248-252, 1992.
62. Zackenhaus E., Bremner R., Jiang Z., et al: *unrevealing the function of the retinoblastoma gene. Adv cancer res* 61:115-141, 1993.
63. Horowitz JM., Park SH., Bogenmann E., et al *frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset of human tumor cells. Proc natl acad sci USA* 87: 2775-2779, 1990.
64. Squire J., Gallie BL., Phillips RA: *A Detailed analysis of chromosomal changes in heritable and non-heritable retinoblastoma. Hum genet* 70:291-301, 1985.
65. Yunis E., Oliveros O., Cano J. *Citogenética de retinoblastoma. Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.* 41: 2; 70-77, 1993.

66. Luder GT., Judisch GF, O Gorman TW: *Second nonocular tumors in survivors of heritable retinoblastoma. Arch ophthalmol. 104:173-373, 1986.*
67. Roarty JD., Mclean IW., Zimmerman LR. *Incidence of second Neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. Ophthalmology 95: 1583-1587, 1988.*
68. Helton KJ., Fletcher BD., Kun LE., et al: *Cancer: 71; 2847-2853, 1993.*
69. Dryja TP., Cavenee W., Epstein J., et al: *Chromosome 13 Homozygosity in osteogenic sarcoma without retinoblastoma. AM. J. Med Genet. 36: 28 S. 1984 (Suppl: Abst).*
70. Hovig E., Andreassen A., Fangen BM., et al: *A TP 53 mutation detected in cells established from an osteosarcoma but not in the retinoblastoma of a patient with bilateral retinoblastoma and multiple primary osteosarcoma. Cancer Genet cyto genet. 64: 178-182, 1992.*
71. Khelifaoui F., Validire P., Desjardins L. et al. *Histopathologic risk factors in retinoblastoma. A retrospective study of 172 patients treated in a single Institute. Cancer 77:1206-1213. 1996.*

A N E X O S

HOJA DE REGISTRO

H.C. No. _____

NOMBRE _____ FECHA _____

EDAD(en meses) _____ SEXO _____ RAZA _____

PROCEDENTE _____ RESIDENTE _____ DEPTO. _____

MOTIVO DE CONSULTA _____

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD (meses) _____

ANTECEDENTES

PERSONALES

- | | | |
|------------------------------|----|----|
| • CONTROL PRENATAL | SI | NO |
| • PARTO VAGINAL | SI | NO |
| • CESAREA | SI | NO |
| • CONTROL POSTNATAL | SI | NO |
| • ENFERMEDADES CONCOMITANTES | SI | NO |
| • CUÁLES | | |

FAMILIARES

- | | | |
|-------------------------------------|----|----|
| • HISTORIA DE TUMORES EN LA FAMILIA | SI | NO |
| • PADRES | SI | NO |
| • HERMANOS | SI | NO |

EXPOSICIÓN A TÓXICOS

- | | | | |
|-----------------|----|----|-------------|
| • RADIACIONES | SI | NO | TIPOS _____ |
| • QUIMIOTERAPIA | SI | NO | |
| • OTROS | SI | NO | |

• CUÁLES _____

QUIRÚRGICOS _____ FECHA _____

• EN OTRA INSTITUCIÓN SI NO

EXAMEN FÍSICO

HALLAZGOS IMPORTANTES SI NO

• ORBITARIOS _____

• CUÁLES _____

• EXTRAORBITARIOS SI NO

• CUÁLES _____

FONDO DE OJO SI NO Hallazgo _____

• DX. CLÍNICO (Fecha) _____

LABORATORIOS Y PARACLÍNICOS

RADIOLÓGICO SI NO

SITIO: CRÁNEO _____

ORBITA _____

OTROS _____

RESULTADOS _____

TAC SI NO

RESULTADOS _____

RMN SI NO

RESULTADOS

GENÉTICOS

- | | SI | NO |
|-----------------|-------|-----|
| • ANORMALIDADES | ___ | ___ |
| • CROMOSÓMICAS | ___ | ___ |
| • TIPO | _____ | |

PROCEDIMIENTOS

QUIRÚRGICOS

- | | SI | NO | | |
|----------------|-------|-----|------|-----|
| • ENUCLEACIÓN | ___ | ___ | LADO | D I |
| • UNILATERAL | ___ | ___ | LADO | ___ |
| • BILATERAL | ___ | ___ | | |
| • EXANTERACIÓN | ___ | ___ | | |
| • OTROS | ___ | ___ | | |
| • CUÁL | _____ | | | |

QUIMIOTERAPIA

- | | SI | NO | |
|------------------|-------|-----|-------------|
| • PREOPERATORIA | ___ | ___ | FECHA _____ |
| • POSTOPERATORIA | ___ | ___ | FECHA _____ |
| • ESQUEMA | _____ | | |
| • DOSIS | _____ | | |

RADIC TERAPIA

- | | SI | NO | |
|------------------|-------|-----|-------------|
| • PREOPERATORIA | ___ | ___ | FECHA _____ |
| • POSTOPERATORIA | ___ | ___ | FECHA _____ |
| • DOSIS | _____ | | |
| • TIPO | _____ | | |

FOTOCOAGULACIÓN

- | | SI | NO | FECHA |
|-------------|-----|-----|-------------|
| CRIOTERAPIA | ___ | ___ | FECHA _____ |

RECAIDA SI NO
 LOCAL ___ ___
 SISTÉMICA ___ ___ FECHA _____
 ESPECÍFIQUE _____

TRATAMIENTO DE LA RECAIDA

• CIRUGÍA SI NO FECHA _____
 • QUIMIOTERAPIA SI NO FECHA _____
 • RADICITERAPIA SI NO FECHA _____
 • OTROS SI NO FECHA _____
 • CUÁLES _____

CONTROLES

• VIVO _____ CON ENFERMEDAD _____
 • VIVO _____ SIN ENFERMEDAD _____
 • MUERTO _____ FECHA _____
 • AUTOPSIA SI NO FECHA _____
 • HALLAZGOS _____

INFORMACIÓN HISTOPATOLÓGICA
DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

GLOBO OCULAR No. _____ Derecho _____ Izquierdo _____
 TAMAÑO _____ mm PESO _____ mg

NERVIO ÓPTICO _____ mm Compromiso macros línea resección SI NO
 Tamaño Tumoral _____ mm

PATRÓN DE CRECIMIENTO

• ENDOFÍTICO ___ ___
 • EXOFÍTICO ___ ___
 • MIXTO ___ ___
 • DIFUSO ___ ___
 • REGRESIÓN ESPONTÁNEA COMPLETA ___ ___

<i>DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>
• <i>ENDOFÍTICO</i>	—	—
• <i>EXOFÍTICO</i>	—	—
• <i>MIXTO</i>	—	—
• <i>REGRESIÓN ESPONTÁNEA</i>	—	—

COMPROMISO MICROSCÓPICO DEL NERVIÓ ÓPTICO

• <i>PRELAMINAR</i>	—	—
• <i>POSTLAMINAR</i>	—	—

COMPROMISO DE LA LÍNEA DE RESECCIÓN DEL NERVIÓ ÓPTICO *SI* *NO*

INVASIÓN DEL ESPACIO SUBARACNOIDEO *SI* *NO*

INVASIÓN DEL ESPACIO COROIDAL *SI* *NO*

Mínima SI NO MODERADA SI NO MASIVA SI NO

INVASIÓN ESCLERAL *SI* *NO*

Mínima SI NO MODERADA SI NO MASIVA SI NO

COMPROMISO DE LA CÁMARA ANTERIOR *SI* *NO*

Mínima SI NO MODERADA SI NO MASIVA SI NO

GRADO DE DIFERENCIACIÓN DEL TUMOR

• <i>BIEN DIFERENCIADO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
• <i>PRESENCIA DE ROSETAS: F.W. (SI) (NO) F.T.T (SI) (NO) AREA _____%</i>			
• <i>POBREMENTE DIFERENCIADO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>(no rosetas)</i>
• <i>INTERMEDIO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>(escasas rosetas) _____%</i>

ACTIVIDAD MITÓTICA *SI* *NO* *%*

• <i>LEVE</i>	—	—	—
• <i>MODERADA</i>	—	—	—
• <i>SEVERA</i>	—	—	—

NECROSIS

- LEVE
- MODERADA
- SEVERA

ALTERACIONES CITO-HISTOLÓGICAS POSTRATAMIENTO

SI NO

- TIPO DE TRATAMIENTO: QUIMIOTERAPIA
RADIOTERAPIA
- DOSIS _____
- ESPECIFIQUE _____

- ESTUDIOS ESPECIALES SI NO
- HISTOQUÍMICA
- INMUNOHISTOQUÍMICA
- RESULTADOS _____

METÁSTASIS

SI NO

- EXTRAOCULAR
- SITIO _____

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

- BIEN _____ INTERMEDIO _____ POBRE _____
- RECURRENCIAS SI NO

PRESENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS

- TIEMPO DE PRESENTACIÓN _____ meses
- TIPO DE TUMOR _____
- SITIO DE PRESENTACIÓN _____

GRADO DE DIFERENCIACIÓN DE LA SEGUNDA NEOPLASIA

- BIEN _____ INTERMEDIO _____ POBRE _____

ESTUDIOS ESPECIALES

SI NO

• TIPO: *HISTOQUÍMICA*

• *INMUNOHISTOQUÍMICA*

• *RESULTADOS* _____

ESTUDIOS GENÉTICOS DE LA PIEZA QUIRÚRGICA PRIMARIA

SI NO

• *RESULTADOS* _____

SEGUNDAS NEOPLASIAS

SI NO

RESULTADOS _____

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO FINAL DIFERENTE A Rb

SI NO

CUÁL _____

Instituto Nacional de Cancerología



INC002929