



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Facultad de Medicina**

**División de Estudios de Posgrado**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK  
FREUND"**

**Frecuencia de Retinoblastoma Bilateral y del Hallazgo de un Segundo Tumor Primario en  
Pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS,  
durante el período 2017-2021.**

**R-2022-3603-021**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

**GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**ANA PAULA DENOGEAN MACÍAS**

**TUTOR:**

**DR. ALAN CÁRDENAS CONEJO.**

**MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. SILVESTRE  
FRENK FREUND CMN SIGLO XXI, IMSS.**

**Ciudad de México, Agosto 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Tutor.**

Dr. Alan Cárdenas Conejo, matrícula 99377357

Departamento de Genética Médica. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 56276900 Ext. 22281 Correo electrónico: alan.cardenasc@imss.gob.mx

**Alumno.**

Dra. Ana Paula Denogean Macías, matrícula; 97379634.

Médico residente Genética Médica. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional siglo XXI

Teléfono: 5521967164 Correo electrónico: pausinha@hotmail.com



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Viernes, 17 de junio de 2022**

**M.C. ALAN CARDENAS CONEJO**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de Retinoblastoma Bilateral y del Hallazgo de un Segundo Tumor Primario en Pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, durante el período 2017-2021** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3603-021

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Dra. Rocio Cárdenas Navarrete**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Original

**IMSS**

SEC. REVD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

• <b>Resumen</b> .....	6
• <b>Marco teórico</b> .....	8
○ Introducción.....	8
○ Epidemiología.....	9
○ Base Molecular.....	10
○ Manifestaciones Clínicas .....	12
○ Diagnóstico.....	13
○ Relación Genotipo-Fenotipo.....	15
○ Tratamiento .....	16
○ Asesoramiento Genético y seguimiento.....	17
• <b>Retinoblastoma en México</b> .....	20
• <b>Justificación</b> .....	22
• <b>Planteamiento del problema</b> .....	23
• <b>Pregunta de investigación</b> .....	24
• <b>Hipótesis</b> .....	25
• <b>Objetivos</b> .....	25
○ Objetivo general.....	25
○ Objetivos específicos.....	26
• <b>Material y Métodos</b> .....	26
○ Diseño de estudio.....	26
○ Lugar del estudio.....	26
○ Población del estudio.....	26

- **Criterios de selección.....26**
- **Tipo de muestreo.....27**
- **Tamaño de la muestra.....27**
- **Variables.....27**
- **Descripción general del estudio.....30**
- **Análisis estadístico.....31**
- **Aspectos éticos.....31**
- **Recursos.....33**
- **Financiamiento.....33**
- **Factibilidad.....33**
- **Resultados.....34**
- **Discusión.....51**
- **Limitaciones.....63**
- **Perspectivas a futuro.....64**
- **Conclusión.....66**
- **Referencias.....67**
- **Anexos.....71**

## **Resumen**

**Frecuencia de Retinoblastoma Bilateral y del Hallazgo de un Segundo Tumor Primario en Pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, durante el período 2017-2021.**

**Antecedentes.-** El retinoblastoma es un tumor maligno en la retina que se presenta en niños, generalmente antes de los 5 años de edad, siendo la malignidad intraocular más común en la infancia. Aproximadamente el 60% de los niños afectados tienen retinoblastoma unilateral, con una edad de diagnóstico promedio de 24 meses; el otro 40% presenta retinoblastoma bilateral, con una edad de diagnóstico promedio de 15 meses. El signo clínico más común es la leucocoria y el estrabismo, el segundo. En México, el retinoblastoma constituye la segunda neoplasia más común en menores de un año de edad y la tercera en los pacientes de 1 a 14 años de edad. La incidencia de este tumor en nuestro país es de 5.6 casos por cada millón de niños; la tasa de mortalidad oscila entre un 9.1 y un 16%, cifra superior a la de países con un mayor desarrollo.

**Objetivos.-** •Determinar la frecuencia de retinoblastoma bilateral y del hallazgo de un segundo tumor primario en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, durante el período 2017-2021.

**Material y métodos.-** Se trató de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo; criterios de inclusión: 1. Registros de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma independientemente de su origen, de 1 día a 18 años de edad, que acudieron al servicio de Oftalmología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund Centro Médico Nacional Siglo XXI del año 2017 al año 2021;

2. Contar con seguimiento; 3. Contar con expediente clínico completo. El tipo de muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos en el periodo de tiempo mencionado. **Resultados y conclusiones.**-Con la finalidad de cubrir el objetivo general del estudio se llevó a cabo la integración de una base de datos y se obtuvieron en total 132 registros de Retinoblastoma y se eliminaron 32 por expediente incompleto. Del total de casos incluidos, 41 (41%) fueron mujeres y 59 (59%) fueron hombres. Se documentaron antecedentes heredofamiliares en solo 2 pacientes (2%) y en 98 no fue así. Para la edad de diagnóstico en la presentación unilateral (68 registros) se obtuvo una mediana de 24 y un rango intercuartílico de 21. Para la edad en presentación bilateral (32 registros) la mediana fue de 10.50 y un rango intercuartílico de 17. Con relación a la frecuencia de signos clínicos, el más prevalente fue la leucocoria (43%) seguido del estrabismo (16%). El porcentaje de la presentación de un segundo tumor primario del retinoblastoma fue del 1% de los casos, correspondió a osteosarcoma en fémur derecho diagnosticado a los 16 años de edad.

Los datos obtenidos de este estudio podrían ser utilizados como base para otros proyectos de investigación, tanto descriptivos como experimentales. Resulta fundamental concientizar a la población y al equipo médico interdisciplinario de la importancia de la participación de la genética médica en el abordaje y seguimiento del paciente con Retinoblastoma. Favorecer esta inclusión en nuestro país, permitiría propiciar el ofrecimiento de un asesoramiento genético integral.



## Marco Teórico

### **Introducción:**

El retinoblastoma es el tumor maligno de la retina más común en la infancia, se presenta generalmente en niños menores de 5 años de edad (1,2). Es un tumor de origen embrionario que inicia en las células precursoras del cono fotorreceptor. Su desarrollo se presenta a partir de células cuyo genoma alberga variantes génicas de predisposición al cáncer en ambas copias de *RB1*. El desarrollo de la retina se completa en la infancia temprana, por lo que rara vez se diagnostica este tumor después de los 5 años de edad. El signo clínico más común es la leucocoria y el estrabismo ocupa el segundo lugar en frecuencia. Aproximadamente el 60% de los niños afectados tienen retinoblastoma unilateral, con una edad de diagnóstico promedio de 24 meses; el otro 40% presenta **retinoblastoma bilateral**, con una edad de diagnóstico promedio de 15 meses (1). Virtualmente todos los casos de retinoblastoma bilateral, independiente al antecedente de historia familiar positiva, presentan una variante patogénica en línea germinal en *RB1*, mientras que al ser unilateral y sin historia familiar positiva, la probabilidad de que un individuo afectado curse con dicha variante en línea germinal va del 15-33%. Que se detecte alguna variante patogénica germinal en *RB1* en un individuo afectado, es relevante dado que conlleva un elevado riesgo de desarrollar otros tumores no oculares malignos primarios, principalmente osteosarcomas, melanomas o sarcomas de tejido blando como leiomiosarcomas y rhabdomiosarcomas y reciben el nombre de **segundos tumores primarios** (1-4).

El retinoblastoma se cataloga como hereditario cuando un probando cursa con una susceptibilidad con modelo de herencia autosómico dominante para desarrollar este tumor y existe el antecedente de un miembro familiar afectado o cuando carece de historia familiar positiva pero se ha logrado identificar una variante patogénica germinal en estado heterocigoto en *RB1*, ya sea presentándose de manera nueva (de novo) o haber sido heredada de alguno de los padres (1). Es esporádico o no hereditario cuando el tumor resulta de dos variantes patogénicas en *RB1* somáticas, es decir, que ambas mutaciones con pérdida de función ocurren solamente en las células de la retina y no fue posible detectar una mutación en línea germinal o de manera constitutiva en el probando (1).

### **Epidemiología:**

El retinoblastoma se presenta con una incidencia de 1 en 15,000 a 18,000 recién nacidos vivos; no existe alguna predilección por etnia o género (2,3). Representa el 3% de todos los cánceres infantiles y es la malignidad intraocular más común en la infancia. Si no es tratado, puede ser letal, al expandirse o diseminarse por el nervio óptico a sistema nervioso central o por vía hematógena. (2,3,5). En la mayoría de los centros de tratamiento de retinoblastoma pertenecientes a países desarrollados, se ha descrito una sobrevida cercana al 95% a 5 años, mientras que en países subdesarrollados esta tasa de sobrevida se encuentra alrededor del 30%. (6). En tres estudios de base poblacional que en su conjunto analizaron a 2,738 pacientes con retinoblastoma de tres continentes, 30-37% de los casos fueron bilaterales, al sumar 15-18% de casos unilaterales que albergan una variante patogénica constitutiva en *RB1*, aproximadamente el 45% de las personas con retinoblastoma

presentan esta variante patogénica en línea germinal. Esto es de relevancia porque en ellos debería establecerse un programa de vigilancia del estado de salud específico (7). De los sujetos que no albergan de forma constitutiva una variante patogénica en *RB1*, 98% presentan una pérdida bialélica de origen somático y 2% podrían tener alelos silvestres de *RB1* en las células del tumor pero cursar con una amplificación somática del oncogén *MYCN* (7).

### **Base molecular:**

El retinoblastoma es un tumor maligno relacionado a una mutación somática o a una mutación en la línea germinal en el gen *RB1* pero en el que ambos alelos del gen deben haber perdido su función para su desarrollo. Knudson describió la ocurrencia de dos mutaciones consecutivas en la conversión de una célula retiniana normal a una célula retiniana maligna. En el retinoblastoma hereditario, la primera mutación (M1) se origina en la célula germinal y por lo tanto, se presenta en todas las células del cuerpo, la segunda mutación (M2) se presenta de manera directa en la célula de la retina que se encuentra en desarrollo; llevando a la formación del retinoblastoma. En el retinoblastoma no hereditario, las dos mutaciones (M1 y M2) ocurren directamente en la célula retiniana, es decir, a nivel somático. (1,2) esto nos lleva a concluir que el retinoblastoma se desarrolla a partir de células que albergan variantes génicas con predisposición a cáncer en ambas copias de *RB1* (3). La carcinogénesis es un proceso muy complejo y puede ser atribuido a variantes patogénicas que afectan tanto la función de los oncogenes como en las de los genes supresores de tumor (TSGs) (Chen et al, 2020). Los TSGs se pueden clasificar en dos categorías: Los “gatekeepers” y los “caretakers”. Los primeros controlan el

progreso de las células en su crecimiento o en el ciclo de división; mientras que los segundos, mantienen la integridad del genoma. Entre los TSGs, tres proteínas importantes supresoras de tumor son RB1, p53 y PTEN, las cuales funcionan en estrecha conexión y coordinación (8).

*RB1* ha sido el primer gen supresor de tumores definido molecularmente, está localizado en el brazo largo del cromosoma 13, región 1 y banda 4 (13q14) y codifica para RB1, una fosfoproteína de 928 aminoácidos (9), la mayoría de las variantes génicas corresponden al tipo sin sentido o por corrimiento del marco de lectura que llevan a una RB1 ausente o disfuncional (2). La pérdida de función de RB1 altera la regulación específica del ciclo celular promoviendo el desarrollo del retinoblastoma. En células con alelos de *RB1* silvestres, RB1 desfosforilada se une a los factores de transcripción E2F y bloquea la transición de G1 a la fase S, mientras que la fosforilación de RB1 vía ciclina D y CDK4/6 regula la transición del ciclo celular hacia la fase S. Un rasgo estructural distintivo de RB1 es el dominio de bolsillo (*pocket*), que consiste en 2 subdominios (A y B) que pueden unirse a los factores de transcripción (8). Además de la pérdida de integridad y de la función de *RB1*, alteraciones específicas en número de copias de otros genes son comunes en el retinoblastoma: puede haber ganancia (4-10 copias) en oncogenes *MDM4*, *KIF14* (1q32), *MYCN* (2p24), *DEK* y *E2F3* (6p22), y pérdida de función del gen supresor de tumores *CDH11* (16q22-24) (3). En un estudio realizado por Afshar et al 2019, el truncamiento en *BCOR* fue la alteración genética adicional a la inactivación de *RB1* encontrada con mayor frecuencia (10).

### **Manifestaciones Clínicas y Formas de Presentación:**

El signo clínico más frecuentemente descrito en niños menores de 3 años de edad es la leucocoria (54%), el estrabismo ocupa el segundo lugar (19%), otros signos clínicos comúnmente descritos son nistagmus acompañado o no de enrojecimiento e inflamación ocular y peri orbitaria, la edad media del diagnóstico es alrededor de los 20 meses de vida. (11).

Otros datos fenotípicos que pueden estar presentes son: glaucoma, celulitis orbital, uveítis, hipema, hemorragia vítrea, visión disminuida, proptosis y *Phthisis bulbi*. El retinoblastoma se presenta típicamente como una masa en forma de domo, bien circunscrita, con vasos retinianos dilatados, de forma unifocal o multifocal. Puede exhibir diferentes tipos de crecimiento, la forma exofítica, endofítica (hacia la cavidad vítrea) o difusa infiltrante. (1,2).

El retinoblastoma es **Unilateral** si solamente un ojo está afectado, corresponde al 60% de los casos y la edad media al diagnóstico es de 24 meses. La mayoría de las veces al ser unilateral también son unifocales, solo algunos son unilaterales multifocales. Es **Bilateral** cuando ambos órganos están afectados. Corresponde al 40% de los casos y la edad media del diagnóstico es 15 meses. La mayoría de las veces, ambos ojos están afectados al momento del diagnóstico aunque en ocasiones es detectado de manera unilateral y posteriormente de forma contralateral, en los dos escenarios, lo habitual es que sean multifocales. El tumor puede ser **Trilateral** cuando se acompaña de pinealoblastoma y de tumores intracraneales neuroectodérmicos relacionados a *RB1*. (7).

**Diagnóstico:**

El diagnóstico del retinoblastoma normalmente lo establece el médico especialista al examinar el fondo de ojo mediante oftalmoscopia indirecta bajo dilatación pupilar completa (7). Detectar oportunamente el retinoblastoma aumenta la posibilidad de desenlaces favorables (visión y supervivencia). La Sociedad Pediátrica Canadiense recomienda el examen de ojo dilatado, incluyendo la inspección del reflejo rojo, en recién nacidos hasta los 3 meses de edad y posteriormente, a los 6 y 12 meses de edad. Sin embargo, la edad promedio de diagnóstico en Canadá, es de 15 meses de edad para el retinoblastoma bilateral y 27 meses para el unilateral (12). Algunas estrategias dirigidas a una detección temprana es el uso de herramientas digitales, una aplicación para smartphones llamada CRADLE/White Eye Detector es capaz de detectar leucocoria utilizando fotografías de los niños tomadas por sus padres. El prototipo apareció en el 2014 y se demostró la utilidad de este instrumento, incluso en niños de diferentes etnias. Se sugirió que esta herramienta podría ser de gran utilidad para la detección temprana de esta patología, y, por lo tanto, su manejo oportuno. (13).

El hallazgo característico en la oftalmoscopia indirecta corresponde a una masa retiniana blanca, suave y de consistencia friable. El estudio histopatológico no es necesario para confirmar el diagnóstico y la biopsia está contraindicada debido al riesgo de diseminación tumoral. Cuando existen especímenes patológicos disponibles (por ejemplo en niños que fueron enucleados debido a tumores de riesgo alto), las características histopatológicas clásicas incluyen a células redondas, pequeñas, azules y con formación de rosetas Flexner-Wintersteiner,

rosetas Homer-Wright y formación de floretes. (7). La resonancia magnética nuclear es utilizada para determinar la invasión al nervio óptico y para descartar la presencia del retinoblastoma trilateral. La TAC no es recomendable debido a que la exposición a radiación ionizante puede incrementar el riesgo de desarrollar un **segundo tumor primario** en quienes albergan una variante patogénica germinal en *RB1* (7).

### **Diagnóstico Molecular:**

Resulta de suma importancia determinar si el paciente presenta o no alguna variante patogénica germinal en *RB1* la cual puede heredarse de forma autosómica dominante o presentarse de *novo*. El retinoblastoma hereditario se diagnostica con un caso de retinoblastoma o retinoma e historia familiar de este tumor, o al identificar una variante patogénica germinal en estado heterocigoto en *RB1* aún en ausencia de historia familiar positiva. La secuenciación directa del DNA detecta el 75% de las variantes patogénicas y otro 20% corresponde a variantes en el número de copias detectables con MLPA, aCGH o incluso RT-PCR. El tejido a analizar puede consistir en sangre periférica, linfocitos o tejido tumoral, si está disponible. Contar con un diagnóstico molecular es de importancia crítica para la toma de decisiones en cuanto el tratamiento a seguir en los pacientes con retinoblastoma. Se ha demostrado que la Secuenciación de Nueva Generación (NGS) es una estrategia efectiva para identificar todos los tipos de mutaciones en *RB1*. Zou et al (2021) aplicaron esta técnica en un estudio de cohorte para identificar las diferentes variantes que presentaban muestras de sangre de 149 pacientes, no relacionados, con retinoblastoma (62 de ellos de forma bilateral y 87 de forma unilateral). Se detectaron 74 tipos diferentes de variantes germinales en el 48.3% de los sujetos

(56/62 de los casos bilaterales y 16/87 de los unilaterales) (14). Estas variantes incluían: 64 SNVs e InDels (25 variantes sin sentido, 20 de corte y empalme, 10 Frameshifts, 8 de sentido erróneo, y 1 cambio sinónimo) y 10 CNVs confirmados con MLPA. 24 de las 74 variantes detectadas fueron de novo (14).

### **Relación Genotipo-Fenotipo:**

Aproximadamente el 40% de los retinoblastomas son hereditarios. En este tipo de presentación de tumor, el 25% de las variantes patogénicas son heredadas de forma autosómica dominante, el resto, aparecen *de novo*. Dentro de los retinoblastomas hereditarios, el 80% son bilaterales, 15% se presentan de forma unilateral y 5%, trilateral (1-3). Ya se ha comentado que debido a que en el retinoblastoma hereditario, la primera mutación se origina en la célula germinal (M1), el riesgo de desarrollar otros **segundos tumores primarios** no oculares se incrementa en alrededor del 20% (15); además, este riesgo aumenta hasta en un 40-50% en individuos con retinoblastoma que han recibido radioterapia externa (1,15).

Es de importancia clínica mencionar que, niños con variantes patogénicas germinales en *RB1*, tienen un riesgo incrementado de desarrollar tumores intracraneales de la línea media, incluyendo tumores en las regiones pineal y selar. Este fenómeno se puede atribuir a una embriogénesis común entre la retina y la glándula pineal, lo que explica la ocurrencia simultánea de retinoblastoma y pineoblastoma en pacientes con la forma de **retiboblastoma trilateral**. Más aún, la presencia de células fotorreceptoras ectópicas a lo largo de porciones intracraneales del sistema del nervio óptico provee una explicación para el



desarrollo de un retinoblastoma intracraneal de la línea media en la región selar (16).

En 2014, Dehainault et al (17), realizaron un estudio en el que definieron una región genómica relacionada a una menor gravedad del tumor e incluso menor penetrancia, esta región incluye a *MED4*, se concluyó que las células del retinoblastoma no pueden sobrevivir o progresar en ausencia de *MED4*, y que la pérdida contigua de *RB1* y *MED4* en sujetos con eliminación 13q14 estuvo relacionada a una baja penetrancia y menor gravedad de esta enfermedad. Además, otros factores como el gen *MDM2* y la impronta genómica (18) han sido descritos como moduladores del fenotipo del Retinoblastoma. El reconocimiento de estos factores puede ayudar en la determinación del pronóstico de quienes albergan una mutación germinal en *RB1*, en el asesoramiento genético, en la planeación del seguimiento oftalmológico y en la posibilidad de encontrar nuevos blancos terapéuticos.

### **Tratamiento:**

El diagnóstico y tratamiento temprano de este tumor puede reducir la morbilidad del paciente. La supervivencia, el rescate del ojo y la preservación de la visión, dependen de la gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico y de la eficacia del tratamiento. Las opciones de tratamiento dependen del estadio del tumor, el número focal del tumor (unifocal, unilateral multifocal o bilateral), localización y tamaño del tumor, la presencia de siembra vítrea, el potencial de visión útil, el grado y tipo de extensión extraocular, el tipo de variante patogénica detectada en *RB1* y los recursos disponibles (1,3).

El tratamiento es multimodal e incluye: quimioterapia sistémica (por lo regular, intra-arterial), periocular o intravítrea, enucleación, tratamiento focal (generalmente después de la quimioterapia): termoterapia trans pupilar, crioterapia y fotocoagulación con láser; radioterapia con placas epiesclerales, cirugía, y como último recurso, radioterapia externa (1,2). Pacientes tratados con esta última estrategia y que albergan variantes patogénicas germinales en *RB1* tienen un riesgo incrementado de desarrollar un **segundo tumor primario**, se incluye al osteosarcoma, leiomiomasarcoma, melanoma, cáncer pulmonar y de vejiga, en particular, se ha publicado que existe un 50% de riesgo de desarrollar alguno de estos cánceres a lo largo de 50 años en quienes hayan recibido radioterapia externa (7).

#### **Asesoramiento Genético y Seguimiento:**

El asesoramiento genético es el proceso de comunicación que provee a los individuos y miembros familiares afectados de retinoblastoma, la información de la historia natural del padecimiento, su modelo de herencia, riesgos de recurrencia y las implicaciones de esta condición médica de origen genético para ayudar a la toma de decisiones médicas y reproductivas de manera informada.

La historia familiar en retinoblastoma es un aspecto importante a considerar, se ha descrito que solo en aproximadamente el 10% de los casos se identifica otro miembro familiar afectado de esta condición, es decir, en más del 90% de los casos no existe este antecedente y se determina como historia familiar positiva o negativa respectivamente (1). Tanto en el retinoblastoma unilateral como en el bilateral, el contar con historia familiar positiva representa el 100% de probabilidad de albergar

una variante patogénica constitutiva (línea germinal) en estado heterocigoto en *RB1*. Cuando el retinoblastoma es bilateral y la historia familiar es negativa virtualmente todos estos casos únicos presentarán también una variante patogénica constitutiva en estado heterocigoto en *RB1* adquirida de novo. Ante historia familiar negativa y retinoblastoma unilateral unifocal, el porcentaje descrito de casos en los que se ha identificado la variante patogénica en línea germinal es de aproximadamente 15-33% (4), pero incluyendo a los unilaterales multifocales el número puede ser tan alto como 94% (1).

El retinoblastoma hereditario se comporta bajo un modelo de herencia autosómico dominante, es decir, que esta condición de predisposición hereditaria al cáncer se establece ante la presencia de una variante patogénica en *RB1* en estado heterocigoto y que a su vez, pueden presentarla tanto de manera nueva como heredada por alguno de sus progenitores. Además este modelo establece que existe el riesgo de transmitir dicha variante patogénica a la descendencia de un individuo afectado de 50% por cada embarazo y sin importar el sexo del producto. (1). Para el caso en el que una variante patogénica de *RB1* detectada en el paciente no es encontrada en el DNA leucocitario de ninguno de los padres, el riesgo de recurrencia en los hermanos es bajo (<5%), pero mayor que en la población general debido a la posibilidad de mosaicismo germinal. (1).

Para el caso de una eliminación en 13q14 demostrable por cariotipo en el que alguno de los padres tiene una translocación o reordenamiento estructural balanceado en el cromosoma 13, los hermanos del caso índice tendrían un riesgo incrementado de heredar alguna alteración cromosómica desbalanceada (19), de

ahí la necesidad de realizar cariotipo y FISH a los padres de un paciente con deleción extensa que involucre a *RB1* (deleción 13q14), en donde el riesgo de recurrencia podría ser de hasta un 50% por evento gestacional e independiente del sexo del producto (19).

El tamizaje neonatal de niños con alto riesgo de desarrollar retinoblastoma por la historia familiar positiva o en quienes se haya confirmado la presencia de una variante patogénica en línea germinal en *RB1* es aceptado internacionalmente como conveniente. Esto permite optimizar las opciones de tratamiento y aumenta la supervivencia (20,21). Van Hoefen et al (2021) realizaron una revisión sistemática acerca de este tema y llegaron a la conclusión de recomendar la revisión del fondo de ojo dentro de la primera semana de vida, cada mes hasta los 18 meses de edad y posteriormente cada 3 meses hasta los 4 años de edad (21). Además, se informó que el tamizaje puede suspenderse a partir de los 4 años pues la edad máxima de diagnóstico para el Rb familiar es de 48 meses de edad (21). Otros autores recomiendan realizar la búsqueda de la posible variante patogénica de *RB1* heredada del progenitor afectado desde la etapa fetal. Si el feto presenta la variante patogénica el riesgo para desarrollar tumores bilaterales es cercano al 100%, se sugiere inducir el parto en la semana 37 y hacer un estudio de la retina completo desde el día 1 de nacido. Si el niño no presenta la variante patogénica en línea germinal, el riesgo para desarrollar retinoblastoma es el mismo que para la población general (20).

## **Antecedentes**

### **Retinoblastoma en México:**

En México se estima que la incidencia del retinoblastoma es de 5.6 casos por cada millón de niños, lo cual supera ligeramente a la cifra estimada en Estados Unidos (3.9 casos por millón). Sin embargo, la tasa de mortalidad para los casos de retinoblastoma en México, al igual que en la mayoría de los países de Latinoamérica, fluctúa entre un 9.1% y el 16%, comparado con una tasa del 3-5% que existe en los países más desarrollados (22). Dentro de la República Mexicana, Chiapas es el estado que presenta mayor incidencia de retinoblastoma, con 21.4 casos por millón de niños cada año, mientras que, en la CDMX y algunos estados del norte del país, la incidencia es de 4.4 por millón en niños menores de 15 años. Esto es indicativo de la inequidad económica, social y en acceso a servicios de salud que existe en nuestro país, lo cual afecta el panorama y el tratamiento del retinoblastoma en las regiones más desfavorecidas, y dificulta la elaboración de una estrategia nacional para lidiar mejor con este problema de salud (22)

Una revisión sistemática del retinoblastoma en México reportó la presencia de leucocoria en 79.3% de los casos y de estrabismo en un 50%, como los signos principales de este padecimiento. Signos de una enfermedad avanzada como glaucoma (0.7%) o proptosis (3.3%) fueron raros. Se sugirió que la diferencia en la supervivencia puede deberse al acceso insuficiente de un tratamiento y a un seguimiento inadecuado, más que una detección tardía del problema (23). En México, en algunas ocasiones hay un retraso de 6-7 meses en el diagnóstico, lo cual limita las alternativas en el tratamiento, además, el 7% de los casos de

retinoblastoma presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y del 4.5-18% abandonan un tratamiento (24).

En un estudio de tesis realizado por Morales-Matías E y colaboradores en 2015, en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, se analizaron 34 casos, la prevalencia fue de 2.4% con una letalidad de 36% en el HEP; la leucocoria de 76.5% fue el primer signo en aparecer; 33 casos fueron unilaterales, solo 1 fue bilateral, el 70.5% de los casos se diagnosticó cuando estaba en estadios III y IV, siendo la edad media de diagnóstico 28.4 meses y la enucleación fue la primera medida terapéutica realizada, representó el 88% de los casos (25). Un estudio de tesis realizado por Anaya-Aguirre SE en 2014 en CMN la Raza, IMSS, se describieron 77 pacientes en un lapso de 11 años, 54 casos fueron unilaterales con edad promedio al diagnóstico de 24 meses, 18 fueron bilaterales con edad promedio al diagnóstico de 12 meses y 1 solo un caso fue trilateral (26). Otro trabajo de Tesis realizado en el año 2000 por Herrera-Panohaya en este Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, analizó los expedientes médicos de 56 pacientes en un lapso de 10 años, encontraron que 37 casos fueron unilaterales y 19 fueron bilaterales (33%), no se informaron trilaterales, la edad promedio para el unilateral de 24 meses y para el segundo fue de 14 meses, en esta muestra de pacientes el signo clínico más frecuente fue la leucocoria y en segundo lugar el estrabismo (23).

Garza-Garza et al (2020) han propuesto algunos retos y posibles soluciones para mejorar el pronóstico de los pacientes con retinoblastoma en nuestro país:

Disminuir las diferencias en incidencia, recursos de salud, índice de desarrollo humano y acceso a especialistas que existen entre los diferentes estados de la

república. Disminuir la falta de información y análisis de casos por cada estado, disminuir el retraso en el diagnóstico de retinoblastoma, la enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y el abandono del tratamiento. Crear programas materno-fetales y una mayor cobertura en servicios de salud a nivel nacional (24), sin embargo, el autor recalcó que para lograr esto, se requiere de una inversión significativa en investigación, educación, recursos humanos y en recursos tecnológicos, nosotros añadiríamos que es muy poca la importancia prestada al proceso de comunicación llamado asesoramiento genético y por consecuencia, tanto personal médico, gobierno y sociedad, no perciben a la identificación molecular de una variante patogénica germinal en *RB1* como un paso fundamental para que a partir de ello, se establezca un programa de asistencia médica-oftalmológica dirigida a una atención oportuna y estructurada del retinoblastoma.

### **Justificación**

El retinoblastoma representa el 3% de todos los cánceres infantiles y es la malignidad intraocular más común en la infancia. Si no es tratado, puede ser letal, al expandirse por el nervio óptico al cerebro o por la sangre a la médula ósea (2,3). La supervivencia del RB a 5 años en países de alto ingreso es del 95% mientras que en países de bajo ingreso es del 30%. En México representa 4.3% de todos los cánceres infantiles, constituyendo la segunda neoplasia más común en menores de un año de edad y la tercera en los pacientes de 1-14 años de edad. La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud en México estipula que el retinoblastoma podría representar la neoplasia sólida más frecuente después de los

tumores del SNC (27). Incrementar la generación de conocimiento epidemiológico en nuestro medio hospitalario podría ser de utilidad futura en el diseño de nuevos proyectos de investigación encaminados a integrar una perspectiva preventiva del retinoblastoma en nuestro país, siendo el diagnóstico molecular mediante NGS y el asesoramiento genético, herramientas básicas e indispensables para ello, ya que, identificar los casos de retinoblastoma bilateral y a su vez hereditarios, permitirá integrar un registro de sujetos y familias que podrían beneficiarse de una estrategia de atención específica y continua, en particular, aquellos sobrevivientes de retinoblastoma al prevenir exposición a agentes mutagénicos disminuyendo el riesgo de un segundo tumor primario y en la planeación informada de futura descendencia.

### **Planteamiento del Problema**

El retinoblastoma representa uno de los cánceres infantiles más comunes en nuestra población, cuya tasa de mortalidad en México es superior a la de países con un mayor desarrollo. Esto podría deberse a factores como: un retraso en la edad de diagnóstico, la falta de apego al tratamiento y al seguimiento adecuado, así como a la escasa investigación reportada al respecto. La imposibilidad de establecer un genotipo específico que clasifique al retinoblastoma en una forma hereditaria o esporádica también debería ser considerado un aspecto posiblemente contribuyente al mantenimiento de su prevalencia y de una tasa de mortalidad elevada en nuestro país. Un ejemplo de esta situación es que los hijos de individuos afectados con retinoblastoma hereditario tienen el 50% de probabilidad de heredar



la variante patogénica y tener un riesgo incrementado de desarrollarlo en algún momento de la vida. Sin embargo, la determinación del genotipo de manera global en los centros de salud del país es una limitante importante por lo que no ha sido posible su categorización con base a esta cualidad biológica de manera global o generalizada, es por ello que cuantificar la forma de presentación bilateral representa una manera indirecta de establecer un retinoblastoma hereditario.

Una acción a considerar en nuestro medio es la de favorecer la generación de mayor información de los aspectos epidemiológicos de este tumor en la región centro del país y en específico en un centro hospitalario de tercer nivel, haciendo énfasis en cuántos de los pacientes afectados presentan un retinoblastoma hereditario ya que se ha dado muy poca importancia al asesoramiento genético y tanto personal médico, gobierno y sociedad, no perciben la identificación molecular de una variante patogénica germinal en *RB1* como un paso fundamental para el inicio de un programa de asistencia médica-oftalmológica dirigida a una atención oportuna y estructurada del retinoblastoma, es por ello que surge la siguiente pregunta de investigación;

**Pregunta de Investigación:**

¿Cuál es la frecuencia de retinoblastoma bilateral y del hallazgo de un segundo tumor primario en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, durante el período 2017-2021?

### **Hipótesis:**

La frecuencia de retinoblastoma bilateral en la población analizada es de al menos un 33% (7) y para segundo tumor primario de al menos del 13% (28) de acuerdo a lo descrito en literatura internacional.

### **Objetivos**

General:

- Determinar la frecuencia de retinoblastoma bilateral y del hallazgo de un segundo tumor primario en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, durante el período 2017-2021.

Integrar una base de datos clínicos y demográficos de pacientes con retinoblastoma atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, durante el período 2017-2021.

Específicos:

- Conocer la edad promedio de presentación del retinoblastoma bilateral.
- Determinar el tipo y edad de presentación de un segundo tumor primario (no metastásico).
- Establecer la frecuencia de historia familiar positiva en los casos de retinoblastoma tanto unilateral como bilateral.
- Documentar variables descriptoras y demográficas presentes en los pacientes con retinoblastoma para integrar un registro clínico en nuestra

UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, del año 2017-2021.

### **Material y Métodos**

**Diseño de Estudio:** se trató de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo.

**Lugar del Estudio:** Departamento de Genética Médica de la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Población del Estudio:** Expedientes de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma de 1 día a 18 años de edad, que hubieren sido atendidos por el departamento de Oftalmología Pediátrica, Oncología pediátrica, Genética Médica y otros departamentos de la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund Centro Médico Nacional Siglo XXI del año 2017 al año 2021

### **Criterios de Selección:**

**Criterios de inclusión:** 1. Registros de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma de 1 día a 18 años de edad, que hubieren acudido a cualquiera de las especialidades de la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund Centro Médico Nacional Siglo XXI del año 2017 al año 2021 y que contaban con expediente clínico completo. 2. Contar con seguimiento por parte del servicio de Oftalmología Pediátrica UMAE CMN SXXI de al menos 2 años; 3. Contar con expediente clínico completo.

**Criterios de exclusión: 1.** Registro de pacientes en quienes inicialmente se hubiera descrito la sospecha de retinoblastoma y que posteriormente, en registros médicos se hubiera confirmado el diagnóstico de otro tumor oftalmológico.

### **Tipo de muestreo**

No probabilístico de casos consecutivos en el periodo de tiempo mencionado.

**Tamaño de la muestra:** por conveniencia, de acuerdo con los registros médicos de los departamentos clínicos participantes.

### **Variables de interés**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación	Escala de medición
Sexo <sup>a</sup>	La totalidad de características de estructura reproductiva, funciones, fenotipo y genotipo, diferenciando el organismo masculino del femenino.	Sexo del paciente obtenido en el expediente	Cualitativa nominal	Mujer  Hombre
Edad <sup>a</sup>	Lapso que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia	Edad del paciente al momento del registro de datos obtenido en el expediente.	Cuantitativa discreta	Años
Lateralidad <sup>b</sup>	Un hallazgo que indica la ubicación anatómica de una lesión o tumor.	Descripción obtenida del expediente de forma que unilateral si solamente un ojo está afectado, bilateral cuando ambos órganos están afectados y trilateral cuando se acompaña de pinealoblastoma y de	Cualitativa ordinal	Unilateral  Bilateral  Trilateral

		tumores intracraneales neuroectodérmicos relacionados a <i>RB1</i> .		
Edad de presentación del retinoblastoma unilateral	Edad al momento del diagnóstico de retinoblastoma.	Edad del diagnóstico clínico y patológico obtenido en el expediente	Cuantitativa discreta	Años/meses
Edad de presentación del retinoblastoma bilateral	Edad al momento del diagnóstico de retinoblastoma	Edad del diagnóstico clínico y patológico obtenido en el expediente	Cuantitativa discreta	Años/meses
Segundo tumor primario <sup>a</sup>	Crecimientos anormales de tejido que siguen a una neoplasia previa pero que no son metástasis de esta última. La segunda neoplasia puede tener el mismo tipo histológico o diferente y puede ocurrir en los mismos o diferentes órganos que la neoplasia anterior, pero en todos los casos surge de un evento oncogénico independiente.	Presencia o no del signo obtenida del expediente.	Cualitativa nominal politémica	Osteosarcomas  melanomas  sarcomas de tejido blando como leiomiomasarcomas y rabiomiomasarcomas  Otros
Historia familiar de retinoblastoma <sup>b</sup>	Antecedente de miembro familiar con diagnóstico de retinoblastoma.	Familiares hasta tercer grado de parentesco con el diagnóstico del tumor.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí  No
Leucocoria <sup>b</sup>	Reflejo blanco anormal de la pupila en lugar del reflejo negro habitual.	Presencia o no del signo obtenida del expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si  No

Estrabismo <sup>a</sup>	Desalineación de los ejes visuales de los ojos.	Presencia o no del signo obtenida del expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Proptosis <sup>a</sup>	Protrusión anormal de ambos ojos; puede ser causado por mal funcionamiento de las glándulas endocrinas, malignidad, lesión o parálisis de los músculos extrínsecos del ojo.	Presencia o no del signo obtenida del expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Glaucoma <sup>a</sup>	Una enfermedad ocular, que se presenta en muchas formas, que tiene como características primarias un aumento inestable o sostenido de la presión intraocular que el ojo no puede soportar sin daño a su estructura o deterioro de su función.	Presencia o no del signo obtenida del expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Focalidad <sup>b</sup>	Número de sitios anatómicos afectados por una enfermedad, específicamente retinoblastoma .	Descripción obtenida del expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Unifocal Multifocal
Recurrencia	El regreso de un signo, síntoma o enfermedad después de una remisión	Descripción obtenida del expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Malignidad secundaria (metástasis) <sup>a</sup>	La transferencia de una neoplasia de un órgano o parte del cuerpo a otro alejado del sitio primario.	Presencia o no del signo obtenida del expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

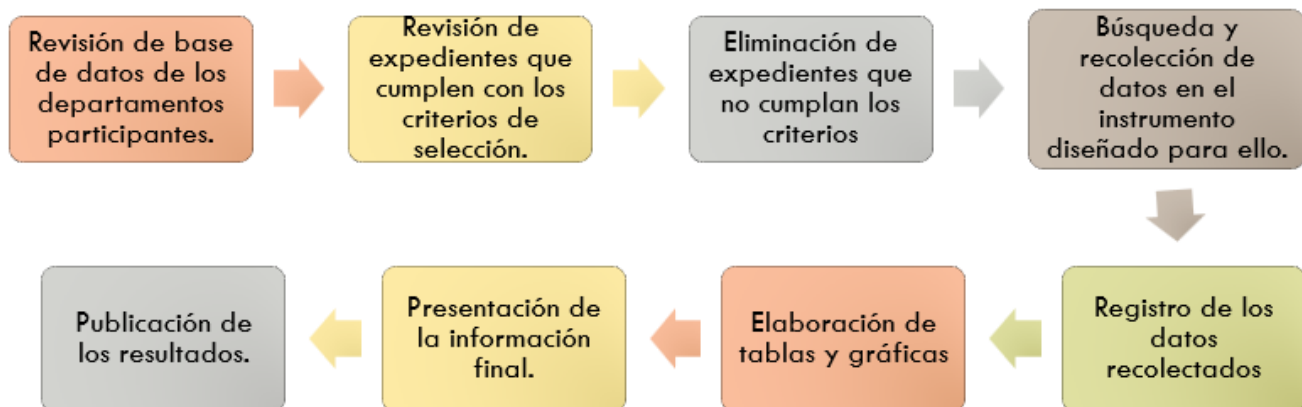
Análisis molecular de <i>RB1</i> en línea germinal <sup>a</sup>	Examen molecular para diagnosticar, clasificar, detectar o controlar enfermedades y anomalías genéticas	Descripción obtenida del expediente	Cualitativa nominal politómica	NGS MLPA RT-PCR Cariotipo
Tratamiento oftalmológico <sup>a</sup>	Protocolos clínicos utilizados para inhibir el crecimiento o propagación de neoplasias.	Descripción obtenida del expediente	Cualitativa nominal politómica	Quimioterapia Radioterapia Láser Enucleación Dos o más tratamientos

a: MeSH. National Library of Medicine. (NIH) b: MedGen. National Library of Medicine. (NIH)

### **Descripción general del estudio:**

Se solicitó la aprobación por parte del comité de ética en investigación y el comité local de investigación en salud para la realización de este proyecto y posterior a ello, se obtuvieron posibles candidatos a participar de la base de datos de la consulta global del departamento de genética médica y de los restantes departamentos participantes; los datos de las variables de interés se obtuvieron de los expedientes clínicos tanto físico como electrónico de los pacientes atendidos en diferentes departamentos médicos y quirúrgicos de esta UMAE Hospital de Pediatría en el período de tiempo del año 2017 al año 2021. Se analizaron exhaustivamente los expedientes clínicos de los pacientes que cumplían con los criterios de selección de este protocolo para poder llevar a cabo la descripción deseada y cumplir los objetivos previamente planteados. Hoja de Recolección de Datos (Anexo 2).

### Flujograma de Actividades:



### Análisis Estadístico:

Se identificó el tipo de distribución de los datos obtenidos, la descripción de los datos de las variables cuantitativas se expresaron con medidas de tendencia central y los obtenidos de las variables cualitativas en frecuencias simples y porcentajes. Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25.

### Aspectos éticos

#### Aspectos éticos y legales

Para llevar a cabo el presente proyecto de investigación, se tomaron en consideración las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la cual fue adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil, en octubre 2013. Todos los participantes involucrados en este proyecto contaban con la formación y las calificaciones científicas y éticas apropiadas. Así mismo, se estableció que los pacientes en este estudio no serían afectados de manera adversa



en su salud dado que trató de un estudio observacional, retrospectivo; además, se tomaron las medidas apropiadas para mantener su confidencialidad.

### **Riesgo de la investigación.**

Tomando en cuenta el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, se consideró que el presente proyecto era una investigación sin riesgo, puesto que se realizó una revisión de una base de datos a manera de una investigación documental retrospectiva, sin identificar a los sujetos ni tratar aspectos sensitivos de su conducta, dado que en dicha base de datos no existen identificadores personales, pues cada paciente fue codificado con un folio.

### **Confidencialidad y privacidad.**

Los datos que pudieran ser utilizados para la identificación precisa del paciente (Nombre, número de seguridad social, dirección, teléfono) no fueron registrados en este estudio, sino que fueron substituidos por un sistema de codificación mediante folio, con lo cual se mantuvo la confidencialidad y la privacidad de cada paciente. La información recopilada permanecerá en poder de los investigadores durante cinco años en sus dispositivos electrónicos, y posteriormente será eliminada.

### **Beneficios posibles.**

Los pacientes participantes en este estudio no se vieron beneficiados de manera directa, sin embargo, con la realización de este protocolo se buscó establecer los motivos de llevar a cabo estudios moleculares en pacientes con retinoblastoma para poder dar el asesoramiento genético más apropiado y así brindarle al paciente una atención médica más completa, al integrar los datos obtenidos con la finalidad de diseñar futuros proyectos de investigación.

### **Balance riesgo beneficio.**

Debido a que se trató de un estudio descriptivo, el riesgo para los pacientes con su realización fue prácticamente nulo, considerando por una parte que se tomaron las medidas antes mencionadas para proteger la confidencialidad y la privacidad de

cada uno de ellos. Por otra parte, dado la naturaleza observacional del estudio, no se les sometió a ninguna maniobra que pudiera comprometer su integridad de alguna manera. Los beneficios a futuro para otros pacientes se espera que sean mayores, al contar con evidencia en la literatura de la importancia de llevar a cabo estudios moleculares en retinoblastoma y estructurar de manera más íntegra un proceso de asesoramiento genético.

**Por todo lo anterior se solicitó la exención de la carta de consentimiento informado**

### **Recursos**

**Recursos materiales:** expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de selección antes mencionados.

**Recursos humanos:** Todos los colaboradores participantes del presente protocolo de investigación contaron con la experiencia suficiente y las capacidades para realizar cada una de las tareas asignadas en este proyecto.

### **Financiamiento:**

Este proyecto de investigación no requirió financiamiento económico.

### **Factibilidad:**

Este proyecto de investigación contó con los recursos materiales y humanos necesarios sin ser necesario un financiamiento económico y se consideró factible su realización.

## Resultados

Se identificaron 132 pacientes del servicio de Oftalmología Pediátrica con el diagnóstico de retinoblastoma unilateral o bilateral, de los cuales se excluyeron 15 casos duplicados, 15 casos que no contaban con expediente clínico, físico o electrónico; y dos casos por reasignación del diagnóstico a otro tumor ocular (Diagrama 1). Se incluyeron un total de 100 casos, de los cuales se realizó la recolección de datos de los expedientes clínicos y se llevó a cabo un análisis descriptivo mediante el software estadístico SPSS. Se obtuvieron los siguientes resultados:

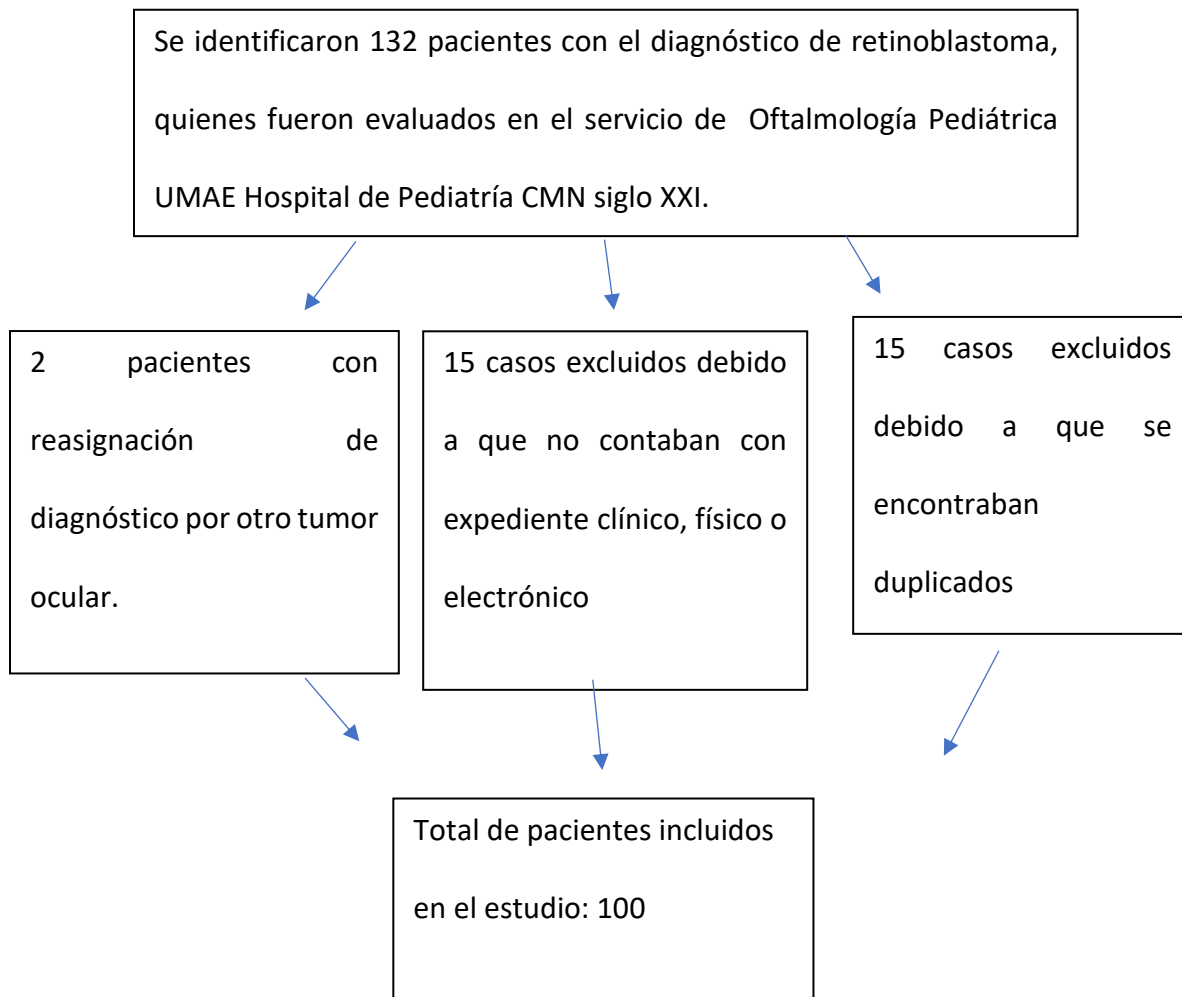


Diagrama 1. Proceso de selección de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Tabla 1. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio con retinoblastoma.

n (%)	Total de casos incluidos  n=100
<b>Sexo</b>	
Mujeres	41 (41%)
Hombres	59 (59%)
<b>Antecedentes heredofamiliares</b>	
Con presencia	2 (2%)
Sin presencia	98 (98%)
<b>Edad del diagnóstico (meses)</b>	
General	Mediana 21 (22) <sup>a</sup>
Unilateral	Mediana 24 (21) <sup>a</sup>
Bilateral	Mediana 10.50 (17) <sup>a</sup>

<b>Signos de retinoblastoma<sup>b</sup></b>	
Leucocoria	43 (43%)
Estrabismo	16 (16%)
Proptosis	4 (4%)
Glaucoma	1 (1%)
Sin descripción	47 (47%)
<b>Metástasis</b>	
Positiva	13 (13%)
Negativa	87 (87%)
<b>Focalidad</b>	
Multifocal	10 (10%)
Unifocal	25 (25%)
Sin descripción	65 (65%)
<b>Recurrencia</b>	
Presente	15 (15%)
Ausente	85 (85%)
<b>Lateralidad</b>	

Unilateral	68 (68%)
Derecho	34 (50%)
Izquierdo	34 (50%)
Bilateral	32 (32%)
<b>Segundo tumor primario</b>	
Presente	1 (1%)
Ausente	81 (81%)
Sin descripción	18 (18%)
<b>Estudio molecular</b>	
NGS	1 (1%)
MLPA	1 (1%)
RT-PCR	0
Cariotipo	8 (8%)
Anormal	2 (25%)
Normal	6 (75%)
Ninguno	90 (90%)

<b>Evaluación por Genética Médica</b>	
Presente	25 (25%)
Ausente	75 (75%)
<b>Tratamiento</b>	
Enucleación	8 (8%)
Dos o más	91 (91%)
Crioterapia	0
Radioterapia	0
Quimioterapia	0
Ninguno	1 (1%)

a: Rango intercuartílico

b: Algunos pacientes presentaron más de un signo o síntoma por lo que la sumatoria de esta variable no es de 100.

Del total de casos incluidos, 41 (41%) fueron mujeres y 59 (59%) fueron hombres (Gráfico 1). De los 100 casos de retinoblastoma, se documentó presencia de antecedentes heredofamiliares de retinoblastoma en solo 2 pacientes (2%) y en 98 no se presentaron (98%). (Gráfico 2)

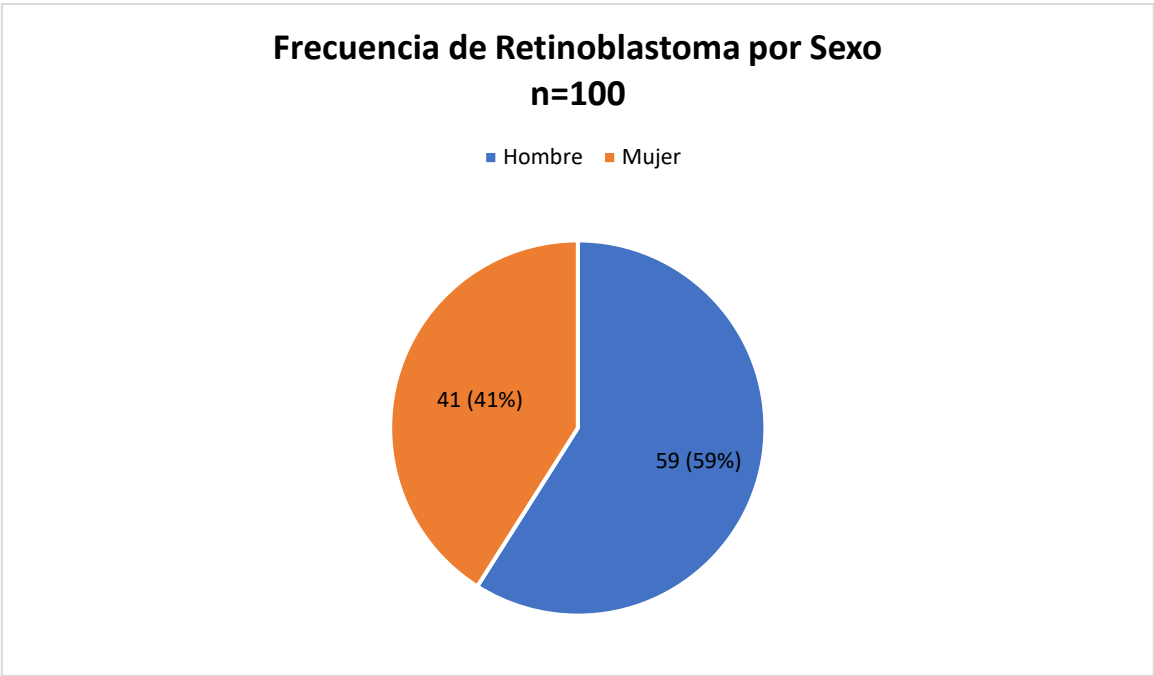


Gráfico 1. Frecuencia del sexo en los pacientes con retinoblastoma incluidos en el estudio.

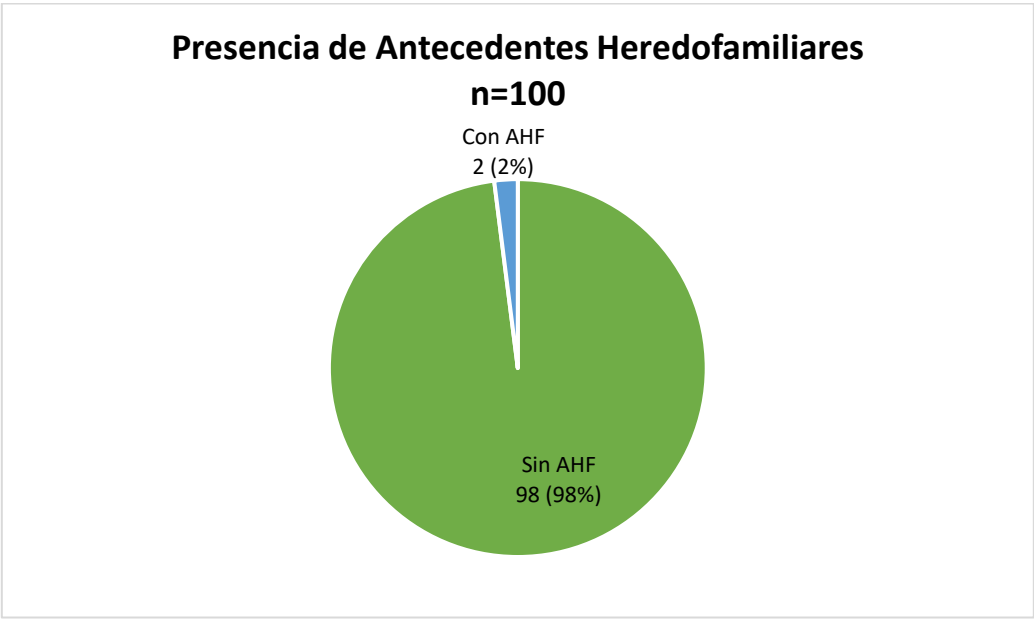


Gráfico 2. Presencia de Antecedentes Heredofamiliares.



Para la edad de diagnóstico general, al ser una variable cuantitativa, se realizó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov ya que la muestra fue de 100 pacientes. Con esto se obtuvo una mediana de 21 y un rango intercuartílico de 22. Para la edad de diagnóstico en la presentación unilateral se llevó a cabo nuevamente la prueba Kolmogorov- Smirnov ya que la muestra fue de 68 pacientes y se obtuvo una mediana de 24 y un rango intercuartílico de 21. Por último, para la edad de presentación bilateral se llevó a cabo la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk debido a que la muestra fue de 32 pacientes, obteniendo una mediana de 10.50 meses y un rango intercuartílico de 17.

Con relación a la descripción de la frecuencia de los signos clínicos de Retinoblastoma, dentro de los cuales el más prevalente es la leucocoria (43%) seguido del estrabismo (16%). Sin embargo, en 47 pacientes de 100 no se documentaron los signos clínicos en el expediente. (Gráfico 3).

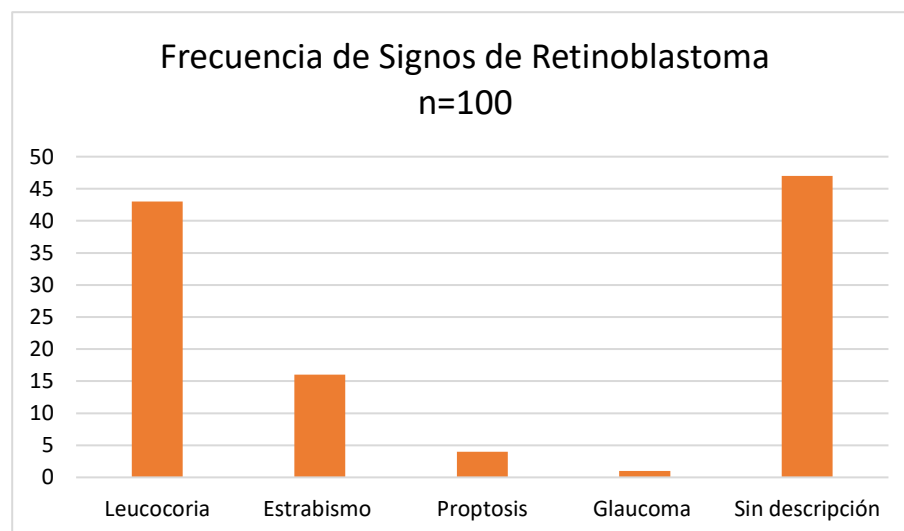


Gráfico 3. Frecuencia de Signos de Retinoblastoma

El gráfico 4 describe la presencia o ausencia de metástasis en los 100 pacientes con retinoblastoma. Se documentaron 87 casos sin metástasis y 13 con presencia de metástasis. De los 68 casos con retinoblastoma unilateral, el 50% se presentó en el ojo derecho y en el otro 50% de los casos, en el ojo izquierdo. (Gráfico 5).

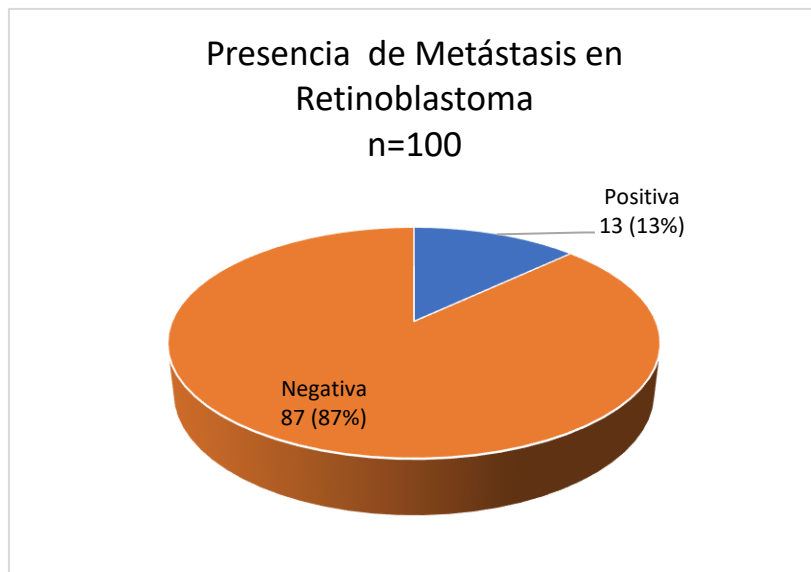


Gráfico 4. Presencia de Metástasis en Retinoblastoma

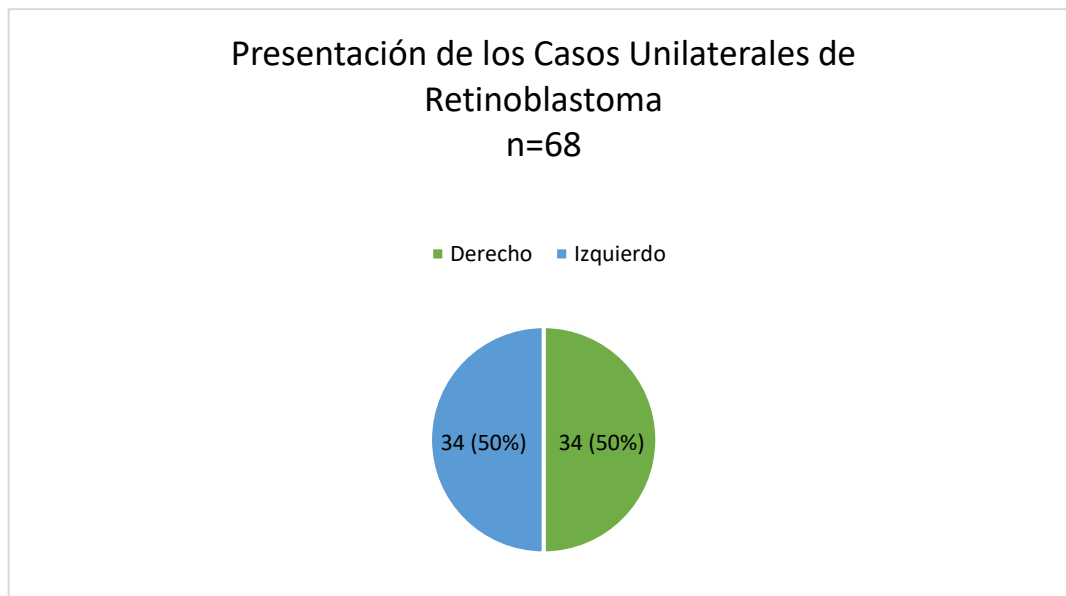


Gráfico 5. Presentación de los Casos Unilaterales de Retinoblastoma

De todos los casos incluidos en el estudio, únicamente se identificaron a 10 (10%) casos multifocales y 25 (25%) unifocales, en el resto no se contó con el dato en el expediente. (Gráfico 6).

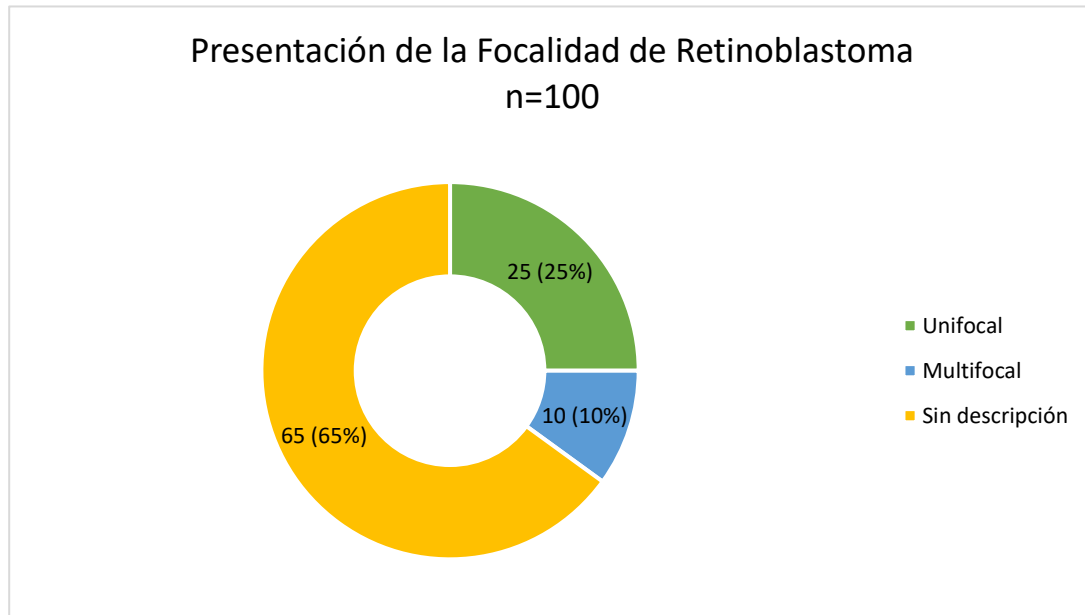


Gráfico 6. Presentación de la Focalidad de Retinoblastoma

Se documentó ausencia de recurrencia en 85 (85%) de los pacientes y en 15 (15%) restante, presencia de recurrencia. (Gráfico 7). Se presentó de manera unilateral en 68 (68%) de los casos y de manera bilateral en 32 (32%). (Gráfico 8).

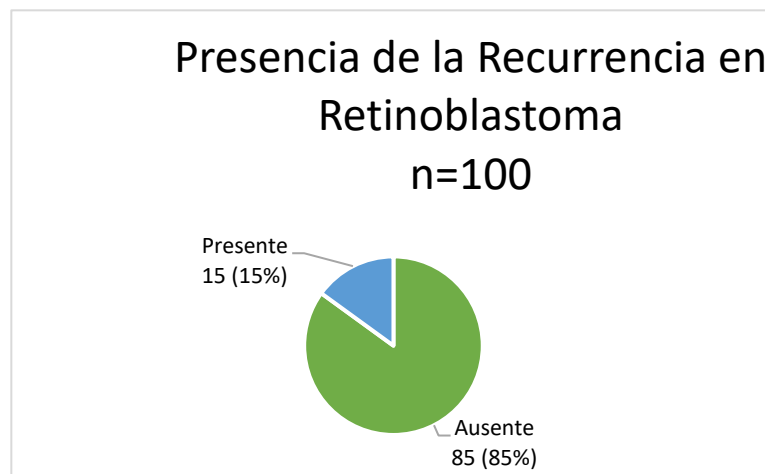


Gráfico 7. Presencia de la Recurrencia en Retinoblastoma

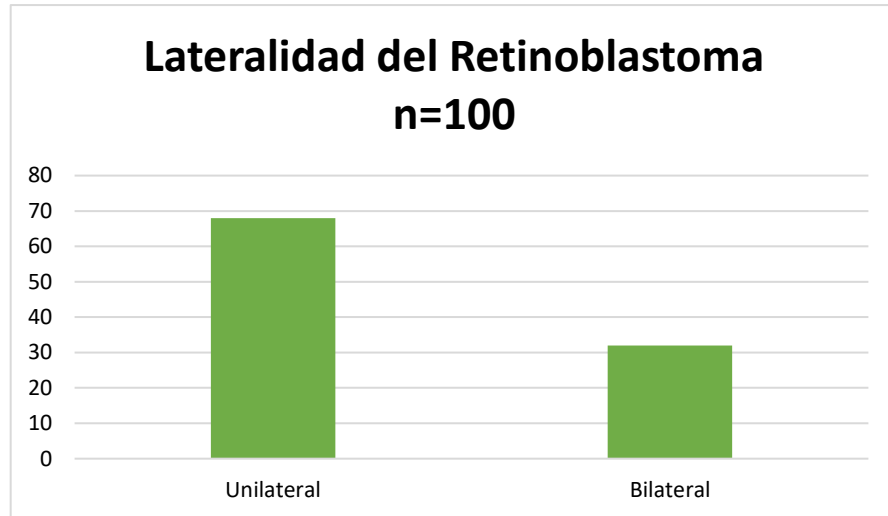


Gráfico 8. Lateralidad de Retinoblastoma

En el gráfico 9 se describe el porcentaje de la presentación de segundo tumor primario del retinoblastoma. Se observó que en 81 (81%) de los casos no se presentó un segundo tumor primario, en 18 (18%) de los casos no se encontró descrito o documentado en el expediente y en 1 (1%) de los casos se describió la presencia de osteosarcoma en fémur derecho diagnosticado a los 16 años de edad. Si no contamos a los casos en donde no se describió esta variable, podemos decir que de los 82 casos en donde sí se encontró documentado la presencia o ausencia de un segundo tumor primario, en 98% de los casos no se presentó un segundo tumor primario mientras que en el 1.21% sí se presentó. (Gráfico 9).

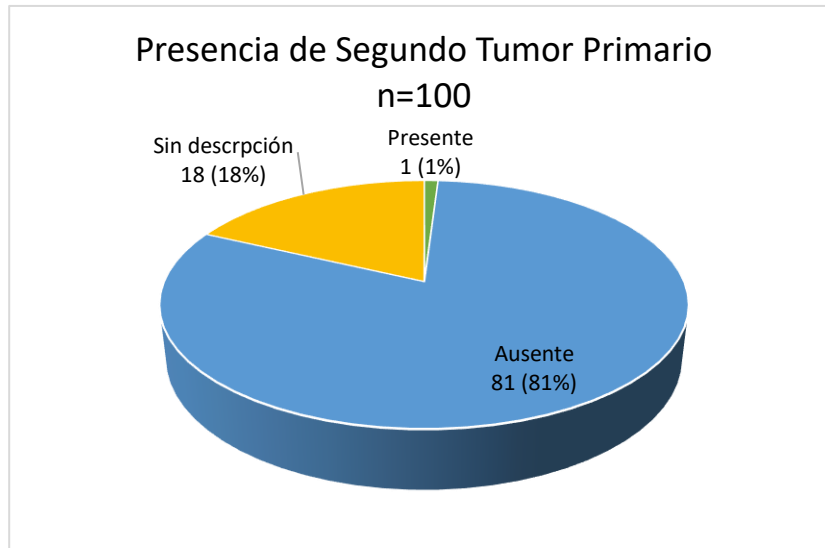


Gráfico 9. Presencia de Segundo Tumor Primario

En gráfico 10 se describe que estudio molecular se implementó en los casos de retinoblastoma. Se observó que en 90 (90%) casos no se cuenta con la caracterización molecular del retinoblastoma, en 8 (8%) casos se utilizó citogenética convencional mediante cariotipo, en 1 (1%) caso se utilizó NGS y en 1 (1%) MLPA. La frecuencia con la que los casos de retinoblastoma fueron evaluados por el servicio de Genética Médica. Se observó que en 75 (75%) de los casos no se cuenta con esta evaluación. (Gráfico 11).

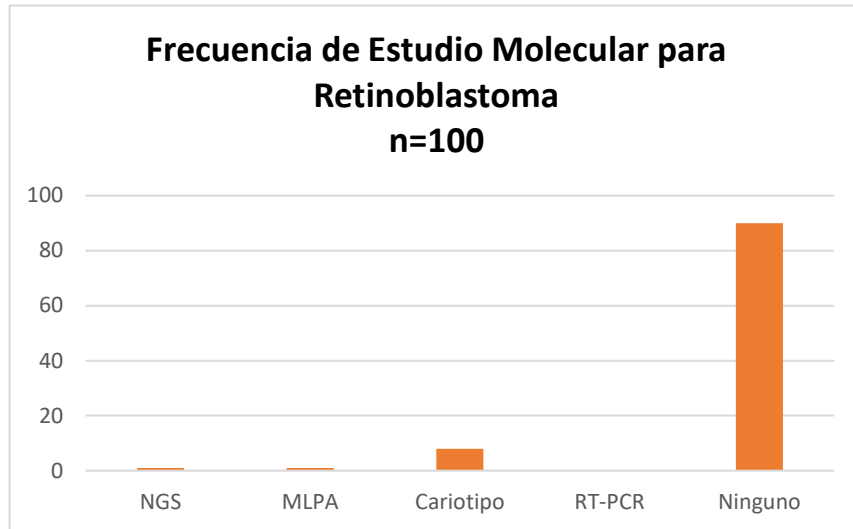


Gráfico 10. Frecuencia de Estudio Molecular para Retinoblastoma

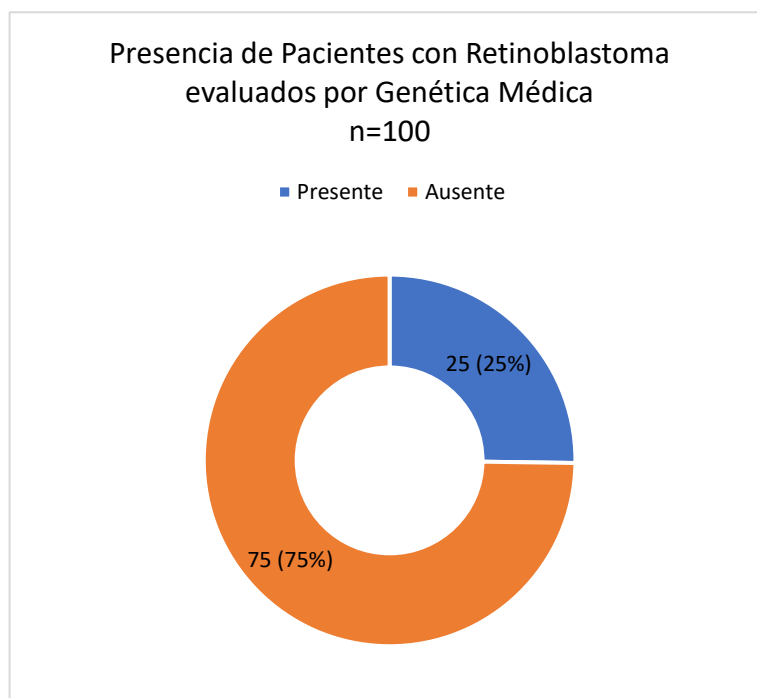


Gráfico 11. Presencia de Pacientes con Retinoblastoma evaluados por Genética Médica

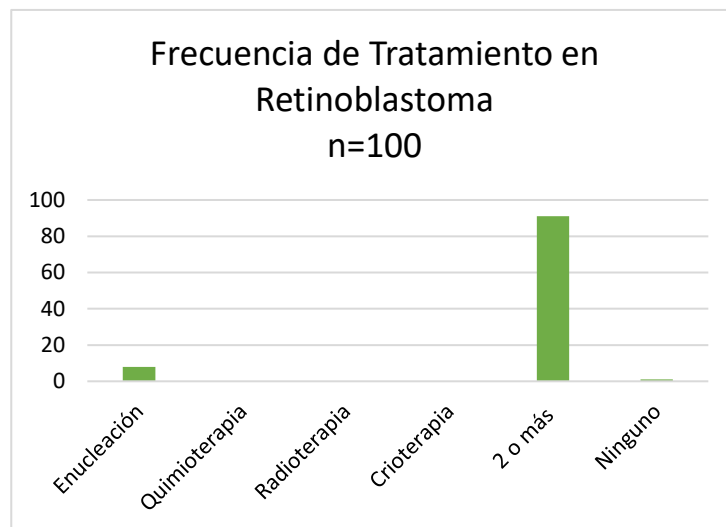


Gráfico 12. Frecuencia de Tratamiento en Retinoblastoma

En el gráfico previo se describe la frecuencia del tratamiento recibido por los pacientes con Retinoblastoma, en 91 (91%) pacientes se implementó más de un tratamiento, 8 (8%) pacientes fueron tratados mediante la enucleación solamente. Solo en un caso no se recibió tratamiento porque se reporta que fue rechazado (Gráfico 12). De los 100 pacientes diagnosticados con retinoblastoma, en 8 de ellos se realizó técnica citogenética convencional mediante cariotipo por bandas GTG, y en dos de ellos hubo una pérdida de 13q14, locus donde se ubica el gen *RB1*. (Gráfico 13).

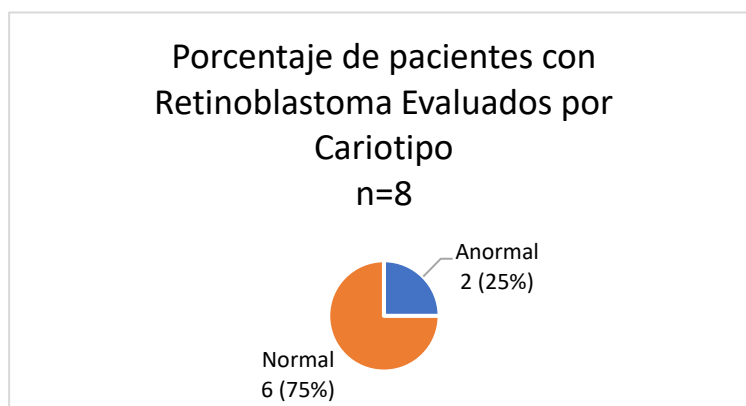


Gráfico 13. Presencia de pacientes con Retinoblastoma Evaluados por Cariotipo

**Tabla 2. Lateralidad e Historia Familiar**

		Historia Familiar		Total	
		Sí	No		
Lateralidad	1	Recuento	1	67	68
		% dentro de Lateralidad	1.5%	98.5%	100.0%
		% dentro de Historia Familiar	50.0%	68.4%	68.0%
		% del total	1.0%	67.0%	68.0%
	2	Recuento	1	31	32
		% dentro de Lateralidad	3.1%	96.9%	100.0%
		% dentro de Historia Familiar	50.0%	31.6%	32.0%
		% del total	1.0%	31.0%	32.0%
Total	Recuento	2	98	100	
	% dentro de Lateralidad	2.0%	98.0%	100.0%	
	% dentro de Historia Familiar	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	2.0%	98.0%	100.0%	

**Medidas simétricas Historia Familiar y Lateralidad de Retinoblastoma**

		Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	.055	.581
N de casos válidos		100	

Para comparar las variables cualitativas dicotómicas de lateralidad e historia familiar se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se obtuvo un valor de significancia aproximada de 0.581, lo cual no es significativo (Tabla 2).



**Tabla 3. Presencia de Segundo Tumor Primario e Historia Familiar**

		Historia Familiar		Total	
		1	2		
Segundo tumor primario	Sí	Recuento	0	1	1
		% dentro de 2do tumor primario	0.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de Historia Familiar	0.0%	1.0%	1.0%
		% del total	0.0%	1.0%	1.0%
	No	Recuento	2	79	81
		% dentro de 2do tumor primario	2.5%	97.5%	100.0%
		% dentro de Historia Familiar	100.0%	80.6%	81.0%
		% del total	2.0%	79.0%	81.0%
	Sin descripción	Recuento	0	18	18
		% dentro de 2do tumor primario	0.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de Historia Familiar	0.0%	18.4%	18.0%
		% del total	0.0%	18.0%	18.0%
Total	Recuento	2	98	100	
	% dentro de 2do tumor primario	2.0%	98.0%	100.0%	
	% dentro de Historia Familiar	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	2.0%	98.0%	100.0%	

**Medidas simétricas Historia Familiar y Presencia de Segundo Tumor Primario**

		Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	.069	.787
N de casos válidos		100	

Para comparar las variables cualitativas dicotómicas de presencia de segundo tumor primario e historia familiar se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se obtuvo un valor de significancia de 0.787. En este caso no es significativo. (Tabla 3).

**Tabla 4. Presencia de Segundo Tumor Primario y Lateralidad de Retinoblastoma**

		Lateralidad		Total	
		Unilater al	Bilateral		
Segundo tumor primario	Sí	Recuento	0	1	1
		% dentro de segundo tumor primario	0.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de Lateralidad	0.0%	3.1%	1.0%
		% del total	0.0%	1.0%	1.0%
	No	Recuento	56	25	81
		% dentro de segundo tumor primario	69.1%	30.9%	100.0%
		% dentro de Lateralidad	82.4%	78.1%	81.0%
		% del total	56.0%	25.0%	81.0%
	Sin datos	Recuento	12	6	18
		% dentro de segundo tumor primario	66.7%	33.3%	100.0%
		% dentro de Lateralidad	17.6%	18.8%	18.0%
		% del total	12.0%	6.0%	18.0%
Total	Recuento	68	32	100	
	% dentro de segundo tumor primario	68.0%	32.0%	100.0%	
	% dentro de Lateralidad	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	68.0%	32.0%	100.0%	

### Medidas simétricas Presencia de Segundo Tumor Primario y Lateralidad de Retinoblastoma

	Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal Coeficiente de contingencia	.146	.335
N de casos válidos	100	

Para comparar la variables cualitativas dicotómicas de presencia de segundo tumor primario y lateralidad se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se obtuvo un valor de significancia aproximada de 0.335, el cual en este caso no es significativo (Tabla 4).

### **Discusión**

El retinoblastoma representa el 3% de todos los cánceres infantiles y es la malignidad intraocular más común en la infancia. El 40% se presenta de manera bilateral, teniendo su origen a nivel germinal, por lo que es de suma importancia la evaluación por Genética Médica para establecer su origen, su posible comportamiento, el riesgo de desarrollar nuevos tumores no oculares y la posibilidad de heredarlo. El definir cómo llevar a cabo los estudios moleculares es un problema urgente en países en desarrollo.

En la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, durante el periodo de 2017-2021, fueron atendidos un total de 100 pacientes con retinoblastoma. Se observaron más hombres (59%) que mujeres (41%) afectados.

En un estudio realizado por Ramírez-Ortiz, M et al (2017), con el análisis de los datos sociodemográficos de un total de 777 pacientes con retinoblastoma, en 5 hospitales del país, en el periodo 2005-2015, se reportaron porcentajes ligeramente superiores en el número de pacientes masculinos con respecto a las pacientes mujeres en 4 de los hospitales: INP con 55% de pacientes masculinos; La Raza con 54.5%; el Hospital Infantil Teletón de Oncología en Querétaro, 57%; y el Hospital Civil en Guadalajara, el 52%. En el Hospital Federico Gómez, se reportó un mayor porcentaje en mujeres. Algunos estudios se ha visto predilección por el sexo masculino, sin embargo, en la literatura se menciona que no existe alguna predilección por etnia o género (2,3,23).

De los 100 casos de retinoblastoma, se documentó presencia de antecedentes heredofamiliares de retinoblastoma en solo 2 pacientes y en 98, no se presentó. Mediante una tabla cruzada o de contingencia se buscó la posible relación entre la presentación de la lateralidad y la presencia de antecedentes heredofamiliares de Retinoblastoma y se obtuvo un coeficiente de contingencia de 0.055. En uno de los dos casos de presencia de antecedentes heredofamiliares el retinoblastoma era bilateral, y en el otro caso, se trató de retinoblastoma unilateral. Por lo anterior, no se pudo establecer una relación entre las dos variables en la muestra del presente estudio. La historia familiar en retinoblastoma es un aspecto importante para considerar; se ha descrito que solo en aproximadamente el 10% de los casos se identifica otro miembro familiar afectado de esta condición, es decir, como en el 90% de los casos no existe este antecedente y se determina como historia familiar positiva o negativa respectivamente. Tanto en el retinoblastoma unilateral como en

el bilateral, el contar con historia familiar positiva representa el 100% de probabilidad de albergar una variante patogénica constitutiva (línea germinal) en estado heterocigoto en el gen *RB1*. El retinoblastoma hereditario se comporta bajo un modelo de herencia autosómico dominante, es decir, el riesgo de transmitir dicha variante patogénica a la descendencia de un individuo afectado es del 50% por cada evento de embarazo, y sin importar el sexo del producto (1). Es importante hacer hincapié que al analizar los expedientes de los pacientes con retinoblastoma no se encontró antecedentes heredofamiliares de dicho tumor en 98 pacientes, sin embargo, es difícil discernir si este dato tan importante no está realmente presente o más bien no fue interrogado al realizar la historia clínica. Esto toma relevancia ya que el tamizaje neonatal de niños con alto riesgo de desarrollar retinoblastoma por la historia familiar positiva es aceptado internacionalmente como conveniente; lo cual permite optimizar las opciones de tratamiento y aumenta la supervivencia (20,21). Por eso se debe recalcar la importancia realizar una historia clínica completa que abarque al menos 3 generaciones. En el estudio llevado a cabo por Ramírez-Ortiz et al, ya mencionado, los autores describen haber encontrado mucha inconsistencia, variaciones y falta de datos en los expedientes de los casos revisados por ellos; por lo que señalan que tener y unificar un sistema de registro de casos de retinoblastoma sería de gran valor para la detección temprana de este tumor y su manejo oportuno (28).

Independientemente de la lateralidad, la mediana para la edad de presentación del retinoblastoma en los 100 pacientes estudiados fue de 21 meses de edad y el rango intercuartílico de 22, lo que concuerda con la literatura que documenta que el

retinoblastoma se presenta generalmente en niños menores de 5 años de edad (1,2), con una edad promedio de diagnóstico de 20 meses de vida (11). En el caso de la presente investigación, en el 92% de los pacientes, el diagnóstico de este tipo de tumor se hizo antes de que cumplieran 5 años de edad. Si se hace la distinción de la edad de presentación según su lateralidad, se observó que la mediana para la edad de diagnóstico del retinoblastoma en los 68 casos que lo presentaron en forma unilateral fue de 24 meses, con un rango intercuartílico de 21. En cambio, en los 32 pacientes que presentaron el retinoblastoma de forma bilateral, la mediana de edad de diagnóstico fue de 10.50 meses, con un rango intercuartílico de 17. Comparando con otro estudio realizado por Anaya-Aguirre SE, en 2014, en CMN la Raza, IMSS, se describieron 77 pacientes en un lapso de 11 años, de los cuales 54 casos fueron unilaterales con edad promedio al diagnóstico de 24 meses, y 18 fueron bilaterales con edad promedio al diagnóstico de 12 meses (26). Otro trabajo de Tesis realizado en el año 2000 por Herrera-Panohaya en este Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI (23), analizó los expedientes médicos de 56 pacientes en un lapso de 10 años, encontró que 37 casos fueron unilaterales y 19 fueron bilaterales (33%), la edad promedio para el unilateral fue de 24 meses y para los segundos, fue de 14 meses. Se puede observar que la presentación del retinoblastoma bilateral es más temprana que en los casos de retinoblastoma unilateral, por lo que se podría considerar que la edad de presentación puede ser un dato indirecto de presencia de variante patogénica en el gen *RB1* en estado germinal; por ello se considera que en sí la edad de presentación es muy informativa para poder establecer un abordaje molecular, seguimiento y tratamiento de manera más oportuna y asertiva. Así mismo, si se realizara estudio molecular mediante secuenciación Sanger o de

Nueva Generación, de acuerdo con la bibliografía reportada, se esperaría que virtualmente el 100% de los casos bilaterales tendrían identificada una variante patogénica en el gen *RB1* (1).

Cuando se presenta el retinoblastoma, el signo clínico más frecuentemente descrito en niños menores de 3 años de edad es la leucocoria (54%), y el estrabismo ocupa el segundo lugar (19%); otros signos clínicos comúnmente descritos son nistagmus acompañado o no de enrojecimiento e inflamación ocular y peri orbitaria (11). En el presente estudio se describió la frecuencia de los signos clínicos dentro de los cuales el lugar número uno lo ocupó la leucocoria (43%) seguido del estrabismo (16%). Sin embargo, en 47 pacientes de 100 no se documentaron los signos clínicos en el expediente. Esta frecuencia concuerda con lo descrito en una revisión sistemática del retinoblastoma en México en donde se reportó la presencia de leucocoria en 79.3% de los casos y de estrabismo en un 50%, como los signos principales de este padecimiento (22). De igual manera, en un estudio de tesis realizado por Morales-Matías E y colaboradores en 2015, en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, se analizaron 34 casos, la prevalencia fue de 2.4%, con una letalidad de 36% en el HEP; y la leucocoria de 76.5% fue el primer signo en aparecer (25). Otro trabajo de Tesis realizado en el año 2000 por Herrera-Panohaya, ya mencionado, encontraron que, en la muestra de pacientes estudiada, el signo clínico más frecuente fue la leucocoria y en segundo lugar el estrabismo (23).

De los 68 casos con retinoblastoma unilateral, el 50% se presentó en el ojo derecho y en el otro 50% de los casos, en el ojo izquierdo. No se encontró en la literatura

revisada ningún registro de predilección de este tumor por el ojo derecho o el izquierdo.

Por otro lado, en 65 casos no se pudo identificar la variable focalidad en el expediente. De los 35 casos restantes, en 25 casos se documentó retinoblastoma unifocal, lo cual representa el 71.4% de los 35; y en 10 casos (28.6%), multifocal. Los unifocales en su mayoría son unilaterales, aunque existen casos descritos de presentación unilateral multifocal. Cuando el retinoblastoma se presenta de forma bilateral, lo común es que sea multifocal (7). Contar con la descripción de la focalidad es muy importante para el asesoramiento genético ya que en los casos de historia familiar negativa y retinoblastoma unilateral unifocal, el porcentaje descrito de casos en los que se ha identificado la variante patogénica en línea germinal es de aproximadamente 15-33% (4), pero incluyendo a los unilaterales multifocales el número puede ser tan alto como 94% (1).

Cuando el retinoblastoma no es tratado oportunamente, puede expandirse por el nervio óptico al cerebro o vía sanguínea a la médula ósea. En cuanto a la variable de metástasis, de los 100 pacientes con retinoblastoma, se documentaron 87 casos sin metástasis y 13 con presencia de metástasis. También se describió la ausencia de la recurrencia en el 85% de los casos y 15% restante presentó recurrencia. En México, en algunas ocasiones hay un retraso de 6-7 meses en el diagnóstico, lo cual limita las alternativas en el tratamiento, además, el 7% de los casos de retinoblastoma presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y del 4.5-18% abandonan un tratamiento (24). Al igual que en muchos países de Latinoamérica, en México, la tasa de mortalidad para los pacientes con



retinoblastoma varía entre un 9.1% y un 16%, siendo que en países de mayor desarrollo esta tasa es del 3% al 5% (22). En una Revisión Sistemática de los conocimientos actuales del retinoblastoma y sus implicaciones, tomando como referencia la literatura publicada sobre retinoblastoma en México a través de PubMed, y obteniendo los datos sociodemográficos de pacientes con este tipo de tumor en 5 hospitales del país, en el periodo 2005-2015, se reportó que en más de una tercera parte de los casos de Rb se diagnostican en estadios avanzados, que las diferencias en el tratamiento son notorias en el sur del país, donde la prevalencia y los resultados son comparables con África y Asia; y que el conocimiento de esta patología entre muchos médicos aún es limitado (28). Por su parte, en el trabajo de tesis de Herrera Panohaya (2000), de los 61 pacientes con retinoblastoma observados, 16 de ellos (26.2%) presentó recurrencia (23).

El retinoblastoma unilateral es aquel que se presenta en un solo ojo mientras que el retinoblastoma bilateral se presenta en ambos ojos. La mayoría de las veces, ambos ojos están afectados al momento del diagnóstico, aunque en ocasiones es detectado de manera unilateral y posteriormente de forma contralateral. El tumor puede ser Trilateral cuando se acompaña de pinealoblastoma y de tumores intracraneales neuroectodérmicos relacionados a RB1 (7). En este estudio se presentó de manera unilateral en el 68% de los casos y de manera bilateral en un 32%. En la hipótesis se postuló que la frecuencia de retinoblastoma bilateral en la población analizada sería de al menos un 33%. Este resultado concuerda con otros estudios en donde se reporta que el 60% de los casos tienen retinoblastoma unilateral y el otro 40% bilateral (1). De igual manera un estudio de tesis realizado

por Anaya-Aguirre SE, en 2014, en CMN la Raza, IMSS, se describieron 77 pacientes en un lapso de 11 años, 54 casos fueron unilaterales, 18 fueron bilaterales y 1 solo un caso fue trilateral (26). Así como otro trabajo de Tesis realizado en el año 2000 por Herrera-Panohaya en este Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, analizó los expedientes médicos de 56 pacientes en un lapso de 10 años, encontraron que 37 casos fueron unilaterales y 19 fueron bilaterales (33%) y no se informaron trilaterales (23).

Esto es de gran relevancia ya que se tiene descrito que todos los casos de retinoblastoma bilateral, independiente al antecedente de historia familiar positiva, presentan una variante patogénica en línea germinal en *RB1*, mientras que al ser unilateral y sin historia familiar positiva, la probabilidad de que un individuo afectado curse con dicha variante en línea germinal va del 15-33%. En el retinoblastoma hereditario, la primera mutación se origina en la célula germinal (M1), por lo que el riesgo de desarrollar otros segundos tumores primarios no oculares, principalmente osteosarcomas, melanomas o sarcomas de tejido blando como leiomiomas y rabdomiosarcomas (conocidos como segundo tumor primario) se incrementa en alrededor del 20% (15); además, este riesgo aumenta hasta en un 40-50% en individuos con retinoblastoma que han recibido radioterapia externa (1,15). En este estudio, se observó que en el 81% de los casos no se presentó un segundo tumor primario, en el 18% de los casos no se encontró descrito o documentado en el expediente y en el 1% de los casos se describió la presencia de osteosarcoma en fémur derecho diagnosticado a los 16 años de edad. Si no se toman en cuenta a los casos en donde no se describió esta variable, se puede decir que de los 82 casos

en donde sí se encontró documentado la presencia o ausencia de un segundo tumor primario, en el 98% de los casos no se presentó un segundo tumor primario mientras que en el 1.21% sí se presentó. En la hipótesis se redactó que la frecuencia esperada de un segundo tumor primario sería al menos del 13%, de acuerdo con lo descrito en la literatura internacional, sin embargo, en el presente trabajo de investigación la frecuencia de este tumor fue menor. Este resultado podría atribuirse, en parte, a la falta de seguimiento de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma; y a que la presentación del segundo tumor primario se haya dado o se vaya a presentar más tardíamente, puesto que la mayoría de los casos de la población del presente estudio son niños menores de 5 años y su diagnóstico de retinoblastoma es reciente.

Mediante una tabla de contingencia se buscó establecer la posible relación entre la presencia de un segundo tumor primario y la presentación de la lateralidad; y se obtuvo un coeficiente de contingencia de .146. Por lo anterior, y al tener un solo caso de presencia de segundo tumor, no se pudo establecer relación entre estas dos variables. El único caso de segundo tumor primario se encontró en un paciente con retinoblastoma unilateral; esto podría indicar que se trata de una variante patogénica en línea germinal dentro del porcentaje de casos de retinoblastoma unilateral que presentan dicha variante.

Con una tabla cruzada o tabla de contingencia se buscó la posible relación entre la presencia de un segundo tumor primario y la presencia de antecedentes heredofamiliares de Retinoblastoma; y se describió un coeficiente de contingencia

de .069. No se pudo establecer la relación entre estas dos variables dentro de la población estudiada.

Dentro del manejo multidisciplinario de los pacientes con retinoblastoma, sobre todo con presentación bilateral, se debe tomar en cuenta el abordaje por el servicio de Genética Médica, con los estudios moleculares correspondientes, ya que, si se detecta una variante patogénica germinal en *RB1* en un individuo afectado, conlleva un elevado riesgo de desarrollar segundos tumores primarios (1-4). Se debe contar con programas con mayor cobertura en servicio de salud a nivel nacional (24) en donde se fomente el asesoramiento genético y por consecuencia, tanto personal médico, gobierno y sociedad, comprendan la importancia de la identificación molecular de una variante patogénica germinal en *RB1* como un paso fundamental para que, a partir de ello, se establezca un programa de asistencia médica-oftalmológica dirigida a una atención oportuna y estructurada del retinoblastoma. De acuerdo a la revisión sistemática realizada por Ramírez-Ortiz, ya mencionada (28), en México sólo existen tres instituciones que tienen un programa establecido para el manejo adecuado del retinoblastoma: Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), el Instituto Nacional de Pediatría (INP), ambos en la Ciudad de México, y el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Otros cuatro hospitales pueden tratar y referir pacientes con retinoblastoma, pero no tienen un programa formal: El Centro Médico La Raza y el Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la Ciudad de México, el Hospital General en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, y el Hospital Infantil Teletón de Oncología (HITO) en Querétaro.

Resulta de suma importancia determinar si el paciente presenta o no alguna variante patogénica germinal en *RB1*, la cual puede heredarse de forma autosómica dominante o presentarse de novo. La secuenciación directa del DNA detecta el 75% de las variantes patogénicas y otro 20% corresponde a variantes en el número de copias detectables con MLPA, aCGH o incluso RT-PCR (14). En el presente estudio se documentó que en 90 casos no se cuenta con la caracterización molecular del retinoblastoma, en 8 casos se utilizó citogenética convencional mediante cariotipo, en un caso se utilizó NGS y en otro caso, MLPA. De los 8 pacientes en quienes se realizó técnica citogenética convencional mediante cariotipo por bandas GTG, en dos de ellos hubo una pérdida de 13q14, locus donde se ubica el gen *RB1*. Este mecanismo se ha descrito en un 6-8% de los casos en donde además se cursa con discapacidad intelectual y ciertas dismorfias faciales (1).

Llama la atención el porcentaje tan bajo de la caracterización molecular del retinoblastoma en un hospital de tercer nivel, ya que contar con un diagnóstico molecular es de importancia crítica para la toma de decisiones en cuanto el tratamiento a seguir en los pacientes con retinoblastoma y también para el asesoramiento genético. Por ejemplo, para el caso de una eliminación en 13q14 demostrable por cariotipo en el que alguno de los padres tiene una translocación o reordenamiento estructural balanceado en el cromosoma 13, los hermanos del caso índice tendrían un riesgo incrementado de heredar alguna alteración cromosómica desbalanceada (19), de ahí la necesidad de realizar cariotipo y FISH a los padres de un paciente con deleción extensa que involucre a *RB1* (deleción 13q14), en donde el riesgo de recurrencia podría ser de hasta un 50% por evento gestacional

e independiente del sexo del producto (19). Se ha demostrado que la Secuenciación de Nueva Generación (NGS) es una estrategia efectiva para identificar todos los tipos de mutaciones en *RB1*. Zou et al (2021) aplicaron esta técnica en un estudio de cohorte para identificar las diferentes variantes que presentaban muestras de sangre de 149 pacientes, no relacionados, con retinoblastoma (62 de ellos de forma bilateral y 87 de forma unilateral). Se detectaron 74 tipos diferentes de variantes germinales en el 48.3% de los sujetos (56/62 de los casos bilaterales y 16/87 de los unilaterales) (14). Esta poca caracterización descrita en este estudio puede deberse a el pobre acceso a estos recursos, secundario a la poca información y programas de salud que se tiene en el país. Ramírez-Ortiz et al (28) señalan que una de las causas principales del diagnóstico tardío del retinoblastoma es la falta de conocimiento de la enfermedad por parte de muchos médicos de primer contacto; en un cuestionario realizado a 791 estudiantes de Medicina en su último año, sólo el 3% eran competentes en retinoblastoma y menos del 50% pudieron diagnosticar la enfermedad observando una imagen.

Lo anterior también se ve reflejado en que se observó que en el 75% de los casos no se cuenta con evaluación por del departamento de Genética Médica. Se debe generar mayor conciencia de la importancia de contar con esta evaluación para poder brindar la atención médica de manera más completa y personalizada, ya que al evaluar pacientes, también se debe evaluar y tomar en cuenta todas las esferas que se encuentran inmersas en ellos; un ejemplo de ellas es la familia. Justamente el departamento de Genética Médica es la especialidad calificada para dicho abordaje, ya que el asesoramiento genético es el proceso de comunicación que

proporciona a los individuos y miembros familiares afectados de retinoblastoma, la información de la historia natural del padecimiento, su modelo de herencia, riesgos de recurrencia y las implicaciones de esta condición médica de origen genético para ayudar a la toma de decisiones médicas y reproductivas de manera informada.

El tratamiento para retinoblastoma es multimodal y puede incluir: quimioterapia sistémica (por lo regular, intra-arterial), periocular o intravítrea, enucleación, tratamiento focal (generalmente después de la quimioterapia): termoterapia trans pupilar, crioterapia y fotocoagulación con láser; radioterapia con placas epiesclerales, cirugía, y como último recurso, radioterapia externa (1,2). Las opciones de tratamiento dependen del estadio del tumor, el número focal del tumor (unifocal, unilateral multifocal o bilateral), localización y tamaño del tumor, la presencia de siembra vítrea, el potencial de visión útil, el grado y tipo de extensión extraocular, el tipo de variante patogénica detectada en *RB1* y los recursos disponibles (1,3). En este estudio se describió la frecuencia del tratamiento recibido por los pacientes con Retinoblastoma, en 91 pacientes se implementó más de un tratamiento y 8 pacientes fueron tratados mediante la enucleación solamente. Solo en un caso no se recibió tratamiento porque se reporta que fue rechazado. En los 91 pacientes en que se implementó más de un tratamiento se analizó que todos fueron intervenidos mediante la enucleación del ojo afectado. La supervivencia, el rescate del ojo y la preservación de la visión, dependen de la gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico y de la eficacia del tratamiento (1,3). Ramírez-Ortiz et al (28) señalan que en México en más del 80% de los pacientes con retinoblastoma se realiza la enucleación pues el diagnóstico es hecho en un

estadio avanzado del tumor. De ahí la importancia de contar con programas de salud para el diagnóstico y abordaje temprano para lograr la preservación del órgano afectado, en este caso, la importancia de lograr la preservación de la vista.

### **Limitaciones:**

Dentro de las principales limitaciones de este estudio se puede considerar el tamaño de la muestra ya que no se llevó a cabo un cálculo para éste, sino que se incluyeron los expedientes de pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma evaluados en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, durante el periodo de 2017-2021, mediante muestreo no probabilístico por conveniencia que cumplieran con los criterios de inclusión. Otra limitación fue la recolección de los datos fue la información incompleta en los expedientes clínicos, lo que limitó el poder brindar resultados más representativos. También es importante comentar la pérdida de seguimiento de varios pacientes, por lo que no podemos descartar la ausencia de un segundo tumor primario posteriormente a la evaluación realizada en su momento.

### **Perspectivas a futuro:**

La realización de este estudio podría servir de base para otros proyectos, tanto para estudios descriptivos demográficos del retinoblastoma en población mexicana, como para fomentar o concientizar a la población acerca de la importancia de la caracterización molecular de este tumor y de la participación de la genética médica en el abordaje y seguimiento tanto del paciente como de la familia, específicamente en propiciar el ofrecimiento de un asesoramiento genético integral.



Por un lado, en un estudio realizado por Dockery y colaboradores en el 2022, concluyeron que los pacientes que presentaban el retinoblastoma con localización macular demostraron ser 2.8 veces más probables a tener variante patogénica germinal en el gen *RB1* (29). Por lo que una descripción clínica detallada del retinoblastoma sería de utilidad para orientar si se trata de un tumor con posible origen germinal o esporádico, y a su vez dirigir la toma de decisiones de tratamiento y seguimiento. Dicho esto, este estudio puede servir para motivar a los profesionales de salud en llevar a cabo una descripción clínica detallada del retinoblastoma, haciendo especial énfasis en los antecedentes heredofamiliares, la edad de presentación, la lateralidad y ahora con este estudio realizado por Philip y colaboradores, la localización macular.

Ramírez-Ortiz et al (28) proponen algunas sugerencias para mejorar el abordaje del retinoblastoma en nuestro país como: la formación de médicos de primer contacto en este tipo de patología para mejorar el diagnóstico temprano y la referencia de los pacientes; el establecer programas nacionales de detección temprana y de registro de casos que lleven a mejorar la supervivencia y a salvar más ojos; el extender y unificar el uso de las guías y protocolos de tratamiento ya existentes; y el mejorar y aumentar el uso de diagnóstico molecular para este tipo de tumor.

Por último, este estudio puede servir para concientizar sobre la falta de programas de atención para los pacientes con retinoblastoma y poder generar clínicas o departamentos especializados en retinoblastoma, para su manejo y seguimiento multidisciplinario y así poder prevenir tanto segundos tumores primarios como prevenir la progresión de este tumor y mejorar su pronóstico. De igual manera se

propondrá diseñar un proyecto de investigación en nuestro hospital en donde se ofrecerá estudio molecular a la población estudiada en este trabajo y posteriormente ofrecer un asesoramiento genético integral.

### **Conclusión:**

- De los 100 registros de pacientes con retinoblastoma obtenidos entre el período de tiempo comprendido del año 2017-2021 en la UMAE Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI, se concluyó que la frecuencia de retinoblastoma bilateral fue del 32%.
- Con relación a la frecuencia de signos clínicos, el más frecuente fue la leucocoria (43%) seguido del estrabismo (16%).
- El porcentaje de la presentación de un segundo tumor primario del retinoblastoma fue del 1% de los casos, correspondió a osteosarcoma en fémur derecho diagnosticado a los 16 años de edad.
- Cuantificar la forma de presentación bilateral representa una forma indirecta de identificar los casos de Retinoblastoma hereditario, ello permitiría integrar un registro de sujetos y familias que podrían beneficiarse de una estrategia de atención oportuna, integral y continua. El diagnóstico, la evaluación por Genética Médica y el manejo oportuno de esta patología siguen siendo grandes retos en nuestro país.

## **Referencias**

1. Lohmann D & Gallie B. Retinoblastoma. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (editors). GeneReviews [Internet]. [updated 2018 Nov 21; cited 2021 Jul 26 ] Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/> .
2. Rao R & Honavar S. Retinoblastoma. Indian J Pediatr [Internet] 2017; 84(12): 937–44. [cited 2021 Jul 26] Available at DOI 10.1007/s12098-017-2395-0
3. Soliman S, Racher H, Zhang C, MacDonald H & Gallie B. Genetics and Molecular Diagnostics in Retinoblastoma-An Update. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology [Internet] 2017; 6 (2): 197–207. [cited 2021 Jul 27] Available at DOI: 10.22608/APO.201711
4. Shields C Bas Z, Laiton A, Velasco Silva aM, Sheikh A, Lally SE and Shields JA. Retinoblastoma: emerging concepts in genetics, global disease burden, chemotherapy outcomes, and psychological impact. Springer Nature [Internet] 2022. Available from <https://doi.org/10.1038/s41433-022-01980-0>
5. Salviat F, Gauthier-Villars M, Carton M, Cassoux N, Lumbroso-Le Rouic L, Dehainault C et al. Association Between Genotype and Phenotype in Consecutive Unrelated Individuals With Retinoblastoma. JAMA Ophthalmol [Internet] 2020; E1-8. [cited 2021 Aug 12] Available at doi: [10.1001/jamaophthalmol.2020.2100](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.2100)
6. Faranoush M, Mehrvar N, Tashvighi M, Fabian I, Zloto O, Bascaran C et al. Retinoblastoma presentation, treatment and outcome in a large referral centre in Tehran: a 10 year retrospective analysis. The Royal College of Ophthalmologists [Internet] 2020. [cited 2021 Aug 1818] Available at <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0907-z>
7. Dimaras H, Corson T, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier F, et al. Retinoblastoma. Nature Reviews, Disease Primers [Internet] 2015; 1. [cited 2022 Apr 25]. Available from doi: 10.1038/nrdp.2015.21
8. Chen L, Liu S & Tao Y. Regulating tumor supresor genes: post-translational modifications. Signal Transduction and Targeted Therapy [Internet] 2020; 5: 90. [cited 2021 Aug 20] Available at <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0196-9>
9. Lan X, Xu W, Tang X, Ye H, Song X, Lin L, Ren X, Yu G, Zhang H and Wu S. Spectrum of RB1 Germline Mutations and Clinical Features in Unrelated Chinese Patients With Retinoblastoma. Front. Genet [Internet] 2020; 11:142. [cited 2021 Aug 17] Available at doi: 10.3389/fgene.2020.00142
10. Afshar AR, Pekmezci M, Bloomer MM, Cadenas NJ, Stevers M, Banerjee A, Roy R, Olshen AB, Van Ziffle J, Onodera C, Devine P, Grenert JP, Bastian BC, Solomon DA, Damato BE. Next-generation sequencing of retinoblastoma identifies pathogenic alterations beyond RB1 inactivation that correlate with aggressive histopathologic features, Ophthalmology [Internet] 2019, [cited 2021 Aug 14] Available from <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.12.005>.
11. Pediatrics [Internet]. American Academy of Pediatrics. [citado el 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://publications.aap.org/pediatrics/issue/108/5>
12. Flegg K, Gelkopf MJ, Johnson SA & Dimaras H. The top 10 retinoblastoma research priorities in Canada as determined by patients, clinicians and researchers: a patient-oriented priority-setting partnership. CMAJ Open [Internet] 2020; 8(2): E420-8. [cited 2021 Aug 20] Available from DOI:10.9778/cmajo.20190221

13. Munson MC, Plewman DL, Baumer KM, Henning R, Zahler CT, Kletzman AT et al. Autonomous early detection of eye disease in childhood photographs. *Sci. Adv* [Internet] 2019; 5(10). [cited 2021 Aug 13] Available at DOI: 10.1126/sciadv.aax6363
14. Zou Y, Li J, Hua P, Liang T, Ji X & Zhao P. Spectrum of germline mutations in RB1 in Chinese patients with retinoblastoma: Application of targeted next-generation sequencing. *Molecular Vision*[Internet] 2021; 27:1-16. [cited 2021 Aug 18] Available at <http://www.molvis.org/molvis/v27/1>
15. Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD, Molenaar JJ, Mossé YP, Nakagawara A, et al. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clin Cancer Res* [Internet] 2017; 23(13): e98-e106. [cited 2021 Jul 27] Available from doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0652.
16. Schieffer K, Feldman AZ, Kautto EA, McGrath S, Miller AR, Hernández-González ME et al. Molecular classification of a complex structural rearrangement of the RB1 locus in an infant with sporadic, isolated, intracranial, sellar region retinoblastoma. *Acta Neuropathol Commun* [Internet] 2021; 9:61. [cited 2021 Aug 19] Available from <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01164-z>
17. Dehainault C, Garancher A, Castéra L, Cassoux N, Aerts I, Doz F et al. The survival gene MED4 explains low penetrance retinoblastoma in patients with large RB1 deletion. *Human Molecular Genetics* [Internet] 2014; 23 (19): 5243-50. [Cited 2021 Aug 12] Available at doi:10.1093/hmg/ddu245
18. Eloy P, Dehainault C, Sefta M, Aerts I, Doz F, Cassoux N, et al. A Parent-of-Origin Effect Impacts the Phenotype in Low Penetrance Retinoblastoma Families Segregating the c.1981C>T/ p.Arg661Trp Mutation of RB1. *PLoS Genet* [Internet] 2016; 12(2): e1005888. [cited 2021 Aug 13] Available at doi:10.1371/journal.pgen.1005888
19. Dittner-Moormann S, Reschke M, Biewald E, Kuechler A, Klein B, Timmermann B et al. 13q deletion syndrome resulting from balanced chromosomal rearrangement in father: the significance of parental karyotyping. *Molecular Cytogenetics* [Internet] 2020; 13 (31): 1-5. [cited 2021 Aug 12] Available at <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00500-7>
20. Soliman S, Dimaras H, Khetan V, Gardiner JA, Chan H, Héon E & Gallie B. Prenatal versus Postnatal Screening for Familial Retinoblastoma. *American Academy of Ophthalmology* [Internet] 2016. [cited 2021 Aug 13] Available at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.027>
21. Van Hoefen Wijsard, M, Serné SH, Otten RH, Bosscha MI, Dommering CJ, Fabius, AW, Moll, AC. At What Age Could Screening for Familial Retinoblastoma Be Discontinued? A Systematic Review. *Cancers* [Internet] 2021; 13, 1942. [cited 2021 Aug 14] Available at <https://doi.org/10.3390/cancers13081942>
22. Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME y Mejía Aranguré JM Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados Globales. *Rev Med Inst Seguro Soc* [Internet] 2011; 49(1): S43-S70. [cited 2022 Apr 25].
23. Herrera Panohaya L. Aspectos clínicos y supervivencia de los pacientes con retinoblastoma en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Tesis. UNAM [Internet] 2000. [cited 2022 Apr 25] Available from Dirección General de Bibliotecas de la UNAM.

24. Garza-Garza L, Ruiz-Lozano R, Rebolledo-Méndez G, Ibarra-Nava I, Morales-Garza H & Ancona-Lezama D. Challenge of Retinoblastoma in Mexico in 2020: Perspectives and Solutions. *Journal of Ophthalmology* [Internet] 2020; [cited 2021 Oct 13] Available at <https://doi.org/10.1155/2020/1953602>
25. Matias DREM. Características Epidemiológicas De Los Pacientes Con Retinoblastoma En El Hospital De Especialidades Pediátricas De Tuxtla Gutierrez, Chiapas En El Periodo De Enero 2011 A Diciembre 2015. UNAM; 2016.
26. Anaya Aguirre S. Sobrevida de niños con retinoblastoma en CMN La Raza durante el periodo del 2001 al 2012. Tesis de Posgrado. UNAM [Internet] 2014. [cited 2022 Apr 25] Available from Dirección General de Bibliotecas de la UNAM.
27. IMSS. Diagnóstico y Manejo de Retinoblastoma: Guía de Práctica Clínica [Internet] [cited 2021 Jul 28] Available at <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/270GRR.pdf>
28. Ramírez-Ortiz MA, Lansingh VC, Eckert KA, et al. Systematic review of the current status of programs and general knowledge of diagnosis and management of retinoblastoma. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* [Internet] 2017; 74(1):41–54. [cited 2022 Apr 25] Available from doi: 10.1016/j.bnhimx.2016.08.002
29. Dockery PW, Ruben M, Duffner ER, et al. Likelihood of germline mutation with solitary retinoblastoma based on tumour location at presentation. *Br J Ophthalmol E pub* [Internet] 2022; 0: 1-6. [cited 2023 May 20] Available from doi: 10.1136/bjophthalmol-2022-321757
30. MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, Bunch KJ, Diggins NL, Draper GJ, et al. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004. *British Journal of Cancer* [Internet] 2013; 108: 2455-2463. [cited 2022 Apr 25] Available from doi: 10.1038/bjc2013.228
31. Mitter D, Ullmann R, Muradyan A, Klein-Hitpa L, Kanber D, Ounap K et al. Genotype-phenotype correlations in patients with retinoblastoma and interstitial 13q deletions. *European Journal of Human Genetics* [Internet] 2011; 19: 947-58. [cited 2021 Aug 12] Available from doi:10.1038/ejhg.2011.58
32. Hülsenbeck I, Frank M, Biewald E, Kanber D, Lohmann DR & Ketteler P. Introduction of a Variant Classification System for Analysis of Genotype-Phenotype Relationships in Heritable Retinoblastoma. *Cancers* [Internet] 2021; 13, 1605. [cited 2021 Aug 11] Available at <https://doi.org/10.3390/cancers13071605>
33. Zhang Z, Xiao Y, Shen R, Jiang H, Tan L, Yang X et al. Next generation sequencing of RB1 gene for the molecular diagnosis of ethnic minority with retinoblastoma in Yunnan. *BMC Medical Genetics* [Internet] 2020; 21:230. [cited 2021 Aug 14] Available at <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01150-7>

# Anexos

R-2022-3603-021

## Anexo 1. Cronograma

	2021												2022												2023											
	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT				
elección de tema	X	X																																		
revisión bibliográfica		X	X																																	
elaboración de protocolo			X	X	X	X	X	X																												
protocolo enviado									X	X	X	X	X	X																						
solicitud de autorización														X	X	X																				
recopilación de datos																	X	X	X																	
análisis de resultados																		X	X	X																
elaboración de tesis																									X	X	X	X								
presentación de examen																												X	X	X	X					
aprobación examen																																	X			

## Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos

R-2022-3603-021

Frecuencia de Retinoblastoma Bilateral y del Hallazgo de un Segundo Tumor Primario en Pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, durante el período 2017-2021.					Folio				
Fecha de revisión del Expediente	Día	Mes	Año						
01	Afilación o número de expediente para fines de recolección de datos y generar el folio correspondiente;					Sexo:			
						1) Masculino			
						2) Femenino			
02	Fecha de nacimiento:			Día	Mes	Año			
03	Historia Familiar			Sí	No				
				Grado de parentesco					
04	Edad de diagnóstico								
05	Signos y Síntomas								
06	Focalidad			Unifocal			Multifocal		
07	Segundo tumor primario		Sí			No			
			Tipo:						
			Edad de presentación:						
08	Lateralidad	Unilateral		Bilateral		Trilateral			
09	Recurrencia	Sí		No					
10	Diagnóstico	Biopsia				Molecular			
11	Tratamiento	Sí		No		Especificación:			
						Duración			