



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**  
**“DR EDUARDO LICEAGA”**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE TRATAMIENTO Y  
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:

**TÍTULO DE ESPECIALISTA**

EN

**PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DR. VALDEZ MUNGUÍA DONOVAN ALBERTO**

ASESORES DE TESIS:

**DR. ORTIZ MORALES DANIEL**  
**DRA. GALLARDO GALLARDO IRIS YAEL**



**DR. EDUARDO LICEAGA**

**Cd. Mx. 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.





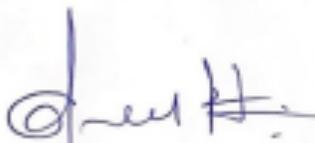
---

**DRA. URIEGA GONZÁLEZ PLATA SILVA  
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA  
EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA.**



---

**DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JIMÉNEZ  
COORDINADORA DE EDUCACIÓN DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA  
EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA.**



---

**DRA GALLARDO GALLARDO IRIS YAEL  
ADSCRITA AL SERVICIO DE PEDIATRÍA - ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA.**



---

**DRA ROSANA HUERTA ALBARRÁN  
ADSCRITA AL SERVICIO DE PEDIATRÍA - NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA.**

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre, quien siempre me ha apoyado buscando la manera para seguir creciendo profesionalmente, permitiendo lograr mis objetivos.

A mis hermanos, quienes han sido testigos del camino tan difícil que hemos tenido, por seguir apoyando a pesar de todo.

A mis tíos, por ser mi inspiración para ser un gran profesionista y llegar hasta donde estoy.

A mis tías, por motivarme a seguir estudiando y recordarme la meta planteada.

A mi sobrino por ser mi compañero de juegos y aventuras, recordándome que aún tengo alma de niño.

A mis profesores y asesores de tesis por brindarme la oportunidad de adentrarme en la oncología y seguir aprendiendo de la misma. Por abrirme el camino y no cerrarme las puertas.

A mis pacientes quienes además de ser responsables de mi aprendizaje, me enseñaron a ser mejor ser humano, y aunque algunos ya no estén físicamente, siempre estarán en mis pensamientos.

***“El hombre más feliz del mundo es aquel que sepa reconocer los méritos de los demás y pueda alegrarse del bien ajeno como si fuera propio.”***

-Johan Wolfgang von Goethe

## ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	9
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGÍA.....	10
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	12
PROCEDIMIENTO.....	18
FLUJOGRAMA.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	19
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	20
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIÓN.....	26
REFERENCIAS.....	28
ANEXOS.....	29

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA

## RESUMEN ESTRUCTURADO.

**ANTECEDENTES:** El retinoblastoma es el cáncer primario de ojo más común en pediatría. Los signos clínicos frecuentes son la leucocoria, seguida del estrabismo. El diagnóstico es clínico y la estrategia de tratamiento se elige con base al grupo clínico y la extensión extraocular.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** El retinoblastoma es un problema de salud pública, siendo una causa frecuente de atención en el Hospital General de México (HGM), incrementado los casos en los últimos diez años, siendo necesario realizar un análisis descriptivo el cual no se ha realizado hasta este momento.

**JUSTIFICACION:** El conocer la estadística de la evolución clínica podría dar oportunidad de plantear estrategias para el diagnóstico oportuno además de evaluar los resultados con la terapéutica empleada para el salvamento ocular y la sobrevida global de los pacientes con retinoblastoma en nuestro medio.

**OBJETIVO:** Describir las características clínicas, de tratamiento y supervivencia en pacientes con retinoblastoma atendidos en el HGM de enero de 2013 a diciembre de 2022.

**METODOLOGÍA:** Diseño descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo. Se recolectarán expedientes con el código CIE 10 C69.2 de tumor maligno de la retina y se incluirán aquellos que cubran los criterios de selección. Se procederá al llenado de hoja de recolección de datos para elaboración de base de datos y análisis estadístico.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Las variables cuantitativas se expresarán en medias y de desviación estándar. Las variables cualitativas se expresarán en porcentajes y frecuencias. El análisis de supervivencia se hará por medio de la prueba estadística de Kaplan-Meier y se comparará con base a la prueba log-rank. El análisis se realizará a través del programa SPSS versión 26.

**RESULTADOS ESPERADOS:** Se conocerán las características clínicas y de supervivencia en los pacientes con el diagnóstico de retinoblastoma en nuestra institución, esperando esta última sea mayor al 90% a dos años del diagnóstico.

**Palabras clave:** retinoblastoma, leucocoria, salvamento ocular, oncología pediátrica.

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA.**

### **1. ANTECEDENTES.**

El retinoblastoma es el cáncer primario de ojo más común en los niños, es un tumor raro que se inicia por la mutación bialélica del gen de retinoblastoma (RB1) en una célula susceptible de la retina en desarrollo.<sup>1,2</sup> La incidencia global oscila de 1 en 16,000-18,000 recién nacidos vivos al año, con reporte de 8,000 nuevos casos al año.<sup>3, 4</sup> Del total de afectados 11% pertenecen a países de altos ingresos, 69% de ingresos intermedios y 20% en países de ingresos bajos. A pesar de que la prevalencia es alta en países de ingresos medios y bajos, la mayoría de los centros de retinoblastomas se encuentran en países de ingresos altos y medianos, lo que crea una brecha amplia en el acceso al tratamiento del retinoblastoma.<sup>5</sup>

El RB1 fue el primer gen supresor de tumores humanos identificado. Se encuentra en el cromosoma 13q14, abarca 180 kb y tiene 27 exones. El RB1 juega un papel importante en decidir el destino de una célula a través de la salida del ciclo celular o la apoptosis. Las mutaciones que dan como resultado una función anormal del RB1 o la inhibición del RB1 por oncoproteínas anulan la capacidad de RB1 para mediar la salida del ciclo celular o la apoptosis y conducen a una división celular descontrolada.<sup>1,2</sup> En 1971, basándose en el análisis matemático en la edad de presentación del retinoblastoma, Knudson propuso la hipótesis de los 2 golpes.<sup>1,6</sup> Dicha hipótesis refiere que los retinoblastomas hereditarios resultan de una mutación de la línea germinal (el "primer golpe", mutación 1, M1) y una mutación somática adquirida (el 'segundo golpe', M2), mientras que los retinoblastomas no hereditarios surgen cuando dos mutaciones somáticas están presentes en el mismo gen supresor de transformación en una célula susceptible.<sup>5,7</sup>

Dentro de la histopatología la supuesta célula de origen es el retinoblasto, o célula progenitora o precursora primitiva de la retina (RPC), que tiene la capacidad de diferenciarse en múltiples tipos de células de la retina, incluidas las horizontales, amacrinas, Müller y fotorreceptoras. El retinoblastoma se ha caracterizado microscópicamente como una proliferación de células pequeñas y redondas con núcleos basófilos que se tiñen de oscuro y citoplasma escaso, necrosis tumoral, apoptosis y actividad mitótica prominente.<sup>2,3</sup>

El retinoblastoma tiene dos formas clínicas: una forma hereditaria (40% de los casos) en la que generalmente los tumores son bilaterales y multifocales, presentándose a una edad más temprana; y una forma no hereditaria (60% de los casos) en la que los tumores son

unilaterales y unifocales, presentándose a una edad más tardía.<sup>2,4</sup> El retinoblastoma trilateral se refiere a la asociación de un retinoblastoma bilateral con un tumor intracraneal asincrónico, que ocurre en menos del 10% de los casos. Los tumores que comprenden el retinoblastoma trilateral son tumores neuroectodérmicos primitivos, en su mayoría proveniente de la región pineal (pineoblastomas); sin embargo, en 20% a 25% de los casos los tumores son supraselares o paraselares.<sup>5,6</sup> Los signos clínicos de presentación más comunes del retinoblastoma son la leucocoria (60%), seguida del estrabismo (20%). Presentaciones menos frecuentes del retinoblastoma incluye pérdida de la agudeza visual (4%), inflamación ocular (5%), y las presentaciones raras incluyen heterocromía, causada por neovascularización del iris (rubeosis iridis), hemorragia vítrea, hifema en ausencia de trauma, glaucoma, anisocoria, celulitis orbitaria con proptosis.<sup>3, 5, 6</sup>

El diagnóstico de retinoblastoma intraocular generalmente es clínico. Se realiza un examen bajo sedación con la pupila dilatada para clasificar la severidad de la enfermedad intraocular así como para descartar diagnósticos diferenciales: vítreo primario hiperplásico persistente, fibrodisplasia retrolental, enfermedad de Coats, cataratas congénitas, toxocariasis y toxoplasmosis.<sup>5</sup> Los patrones de crecimiento tumoral observados bajo el examen oftalmológico incluyen el endofítico, en el que el tumor crece hacia el vítreo; exofítica, en la que el tumor crece debajo de la retina hacia la coroides; mixto (tanto endofítico como exofítico); e infiltrante difuso en el que se forma una placa en la superficie de la retina.<sup>1, 5</sup> Los estudios de imágenes que se requieren para evaluar la extensión de la enfermedad incluyen la ecografía bidimensional tipo B y la resonancia magnética. La resonancia magnética es útil para evaluar la extensión de la enfermedad y la presencia de retinoblastoma trilateral.<sup>6, 7</sup> No se recomienda realizar biopsia de la lesión primaria por el riesgo de diseminación tumoral.<sup>3</sup>

La Clasificación Internacional para Retinoblastoma Intraocular es la más utilizada para estadificar al retinoblastoma y se utiliza para determinar la estrategia de tratamiento efectivo.<sup>8, 9</sup> (Anexo 1: tabla 1, Anexo 2: figura 1). Actualmente el uso de la octava edición de la clasificación clínica y patológica de acuerdo al Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés American Joint Committee on Cancer) y la estadificación de la Unión contra el Cáncer (clasificación clínica y patológica con base en el tumor, ganglios y metástasis representados por las siglas TNM) se ha propuesto para evaluar la extensión de la enfermedad extraocular. La clasificación TNM se ha planteado como nueva

herramienta para establecer un plan de atención adecuado para pacientes con cáncer.<sup>1,9</sup>  
(Anexo 3: Tabla 2)

La estrategia de tratamiento se elige con base al grupo clínico y la extensión extraocular. Las modalidades de tratamiento comprenden: enucleación, tratamientos con preservación del globo ocular: combinación de quimioterapia intravenosa o intraarterial con tratamientos locales (crioterapia, termoterapia transpupilar, inyecciones intraarteriales, intravítreas o quimioterapia intracameral). La quimioterapia sistémica sigue siendo un enfoque crítico, ya sea como administración neoadyuvante para aumentar las posibilidades de conservación del ojo, administración adyuvante cuando el análisis histológico del ojo enucleado revela un riesgo de diseminación extraocular, o concomitante con terapias locales para obtener efectos sinérgicos.<sup>9, 10</sup>

En el grupo clínico A, el ojo puede ser tratado únicamente con terapia láser o crioterapia (terapia focal). En el grupo B y C se requieren ciclos de quimioterapia intravenosa (QIV) o quimioterapia intraarterial (QIA) seguido de terapia focal y quimioterapia intravítrea con melfalán y/o topotecan para manejo de siembras residuales o recurrentes, o enucleación. Para tumores únicos aislados del grupo B o C se puede realizar radioterapia focal o braquiterapia. El grupo D requiere tanto QIV (con terapia focal de consolidación) o QIA (con terapia focal de consolidación). Todos los ojos con rasgos sugestivos de extensión extraocular inminente (Grupo E) deben ser removidos para que se pueda realizar un examen patológico preciso y determinar el riesgo de metástasis, requiere quimioterapia sistémica adyuvante.<sup>5, 9</sup>

A nivel mundial, la tasa de supervivencia del retinoblastoma oscila entre el 30 y el 97% dependiendo de la economía de cada país, siendo superior al 95% en países de ingresos altos en donde se realizan elevados niveles de tamizaje y no cuentan con restricciones en cuanto a opciones de tratamiento, en contraste con países de ingresos medios y bajos.<sup>10</sup> Es por esto que es necesario educar a los pacientes y a los profesionales de la salud sobre la importancia de un diagnóstico temprano y derivación temprana.

El fortalecimiento de las instalaciones médicas para el diagnóstico del retinoblastoma en el primer y segundo nivel de atención son las piezas clave para reducir la morbimortalidad asociada con la enfermedad y mejorar los resultados.<sup>8,11</sup> El examen de reflejo rojo es el estándar actual para la detección oportuna del retinoblastoma, sin embargo, las guías internacionales reflejan una heterogeneidad significativa en cuanto al momento del examen, el número de visitas y el personal involucrado en la detección, necesitando una pauta más específica para la evaluación del examen de reflejo rojo en la práctica diaria de pediatras y profesionales generales.<sup>12, 13</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El retinoblastoma es un problema de salud pública, siendo una causa frecuente de atención en el servicio de oncología pediátrica debido a que el Hospital General de México cuenta con los recursos para el tratamiento intraocular y de enfermedad avanzada, además de ser un centro de referencia para esta patología en el país, los números de casos atendidos han incrementado en los últimos diez años por lo cual es necesario realizar un análisis descriptivo el cual no se ha realizado hasta este momento. Por lo anterior, se pretende determinar las características clínicas, de tratamiento y supervivencia en pacientes con retinoblastoma.

## **3. JUSTIFICACIÓN.**

El retinoblastoma con frecuencia inicia en la edad pediátrica, por lo que nuestra institución no es la excepción en adquirir experiencia en su manejo. El conocer las características clínicas de presentación, el tratamiento iniciado y la estadística de la evolución clínica, así como la supervivencia de los pacientes atendidos en el servicio de oncología del Hospital General de México, podría ser una oportunidad de plantear estrategias para el diagnóstico oportuno, además de evaluar los resultados obtenidos hasta el momento con la terapéutica empleada para el salvamento ocular y la sobrevida global de los pacientes con retinoblastoma en nuestro medio, lo cual podría plantearse como un programa de mejora a este respecto.

#### **4. HIPÓTESIS.**

La supervivencia en pacientes con retinoblastoma es mayor al 90% a dos años del diagnóstico.

#### **5. OBJETIVOS.**

##### **5.1 Objetivo general.**

- Describir las características clínicas, de tratamiento y supervivencia en pacientes con retinoblastoma atendidos en el Hospital General de México de enero de 2013 a diciembre de 2022.

##### **5.2 Objetivos específicos.**

- Describir los antecedentes familiares de retinoblastoma del paciente y las características clínicas y radiológicas al diagnóstico.
- Describir las modalidades terapéuticas utilizadas en los pacientes con retinoblastoma al momento del diagnóstico.
- Analizar la sobrevida global, supervivencia libre de evento y la tasa de salvamento ocular según el grupo y modalidad de tratamiento .

#### **6. METODOLOGÍA.**

##### **6.1. Tipo y diseño de estudio.**

Diseño: Estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo.

##### **6.2. Población.**

Expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de retinoblastoma, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Hospital General de México durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2022.

### **6.3. Tamaño de la muestra.**

Con base en lo reportado por Ossandon D. et al. en el 2015 (10), donde describen una tasa de supervivencia del retinoblastoma entre el 30 y el 97% dependiendo de la economía de cada país, siendo superior al 95% en países de ingresos altos, en contraste con países de ingresos medios y bajos; se realiza el cálculo de muestra a través del programa Epi info versión 7.2.3.1 con la fórmula para estudios descriptivos, con una frecuencia del 90%, con un margen de error del 7%, para un nivel de significancia estadística del 95%, encontrando una N de 71 expedientes. Sin embargo, se incluirán todos los expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de retinoblastoma atendidos en el HGMDEL del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2022.

### **6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.**

#### **6.4.1. CRITERIOS DE INCLUSION.**

- Expedientes de pacientes menores de 18 años atendidos en el Hospital General de México, con diagnóstico clínico, por imagen o por histopatología de retinoblastoma en el periodo del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2022.

#### **6.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- Expedientes incompletos.

#### **6.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- No aplica al ser un estudio retrospectivo

## 6.5. Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento al diagnóstico definitivo de la enfermedad	Cuantitativa discontinua	Años	No aplica
Sexo	Condición orgánica definida fenotípicamente por los órganos sexuales	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	0= Masculino 1= Femenino
Antecedente familiar de retinoblastoma	Antecedente familiar de retinoblastoma confirmado en algún familiar de primer o segundo grado	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0=No 1=Si
Signo inicial de retinoblastoma	Primer signo presentado sugestivo de retinoblastoma	Cualitativa nominal politómica	Leucocoria, estrabismo, leucocoria y estrabismo proptosis /bftalmos, hallazgo incidental, cribado para retinoblastoma, deterioro de agudeza visual, heterocromía, ptisis bulbi, ojo rojo, otros	0=Leucocoria 1= Estrabismo 2=Leucocoria y estrabismo 3=Proptosis/buftalmos 4=Hallazgo incidental 5=Cribado para retinoblastoma 6=Deterioro de agudeza visual 7=Heterocromía 8=Ptisis bulbi 9=Ojo rojo 10=Otros
Fecha de inicio del primer síntoma	Tiempo determinado por el mes y año en el que se tiene registro del primer síntoma	Cualitativa nominal politómica	Mes/Año	Enero a Diciembre/ 2013-2022
Lateralidad	Presentación unilateral o bilateral del retinoblastoma	Cualitativa nominal politómica	Ojo derecho, ojo izquierdo, ambos ojos	0=Ojo derecho 1=Ojo izquierdo 2=Ambos ojos

Prueba de agudeza visual	Medición de la habilidad del sistema visual del ojo afectado	Cualitativa nominal politómica	Fija y sigue objeto Solo fija y no sigue Ninguna	0=Fija y sigue objeto 1=Solo fija y no sigue 2=Ninguna
Hallazgos clínicos ojo derecho	Clasificación clínica en ojo derecho del tumor primario de acuerdo al sistema de estadificación del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) (Ver anexo 3, tabla 2)	Cualitativa nominal politómica	cT0: Sin evidencia de tumor intraocular cT1: tumor intraretinal y <5mm de líquido subretiniano cT2: Tumor intraretinal con desprendimiento de retina, siembras vítreas o siembras subretinianas cT3: Tumor intraocular avanzado cT4; Tumor extraocular que involucra órbita	0=cT0-Sin evidencia de tumor intraocular 1= cT1-Tumor intraretinal y <5mm de líquido subretiniano 2=cT2-Tumor intraretinal con desprendimiento de retina, siembras vítreas o siembras subretinianas 3=cT3-Tumor intraocular avanzado 4= cT4-Tumor extraocular que involucra órbita
Hallazgos clínicos ojo izquierdo	Clasificación clínica en ojo izquierdo del tumor primario de acuerdo al sistema de estadificación del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) (Ver anexo 3, tabla 2)	Cualitativa nominal politómica	cT0: Sin evidencia de tumor intraocular cT1: tumor intraretinal y <5mm de líquido subretiniano cT2: Tumor intraretinal con desprendimiento de retina, siembras vítreas o siembras subretinianas cT3: Tumor intraocular avanzado cT4; Tumor extraocular que involucra órbita	0=cT0-Sin evidencia de tumor intraocular 1= cT1-Tumor intraretinal y <5mm de líquido subretiniano 2=cT2-Tumor intraretinal con desprendimiento de retina, siembras vítreas o siembras subretinianas 3=cT3-Tumor intraocular avanzado 4= cT4-Tumor extraocular que involucra órbita
Involucro de ganglios linfáticos regionales	Clasificación clínica de ganglios linfáticos regionales de acuerdo al sistema	Cualitativa nominal politómica	NX: Ganglios regionales no pueden ser evaluados N0: sin involucro ganglionar regional N1: evidencia de involucro ganglionar regional	0=NX-Ganglios regionales no pueden ser evaluados 1= N0-Sin involucro ganglionar regional 2=N1-Evidencia de involucro ganglionar regional (preauricular, submandibular o cervical)

	de estadificación del AJCC (Ver anexo 3, tabla 2)		(preauricular, submandibular o cervical)	
Metástasis distal	Estadificación clínica y patológica de metástasis a distancia de acuerdo al sistema de estadificación del AJCC (Ver anexo 3, tabla 2)	Cualitativa nominal politómica	cM0: Sin signos o síntomas de metástasis intracraneales o distales cM1: metástasis distales sin confirmación microscópica pM1: metástasis distales con confirmación microscópica	0=cM0 -Sin signos o síntomas de metástasis intracraneales o distales 1= cM1 -Metástasis distales sin confirmación microscópica 2= pM1 -Metástasis distales con confirmación microscópica
Rasgo hereditario	Clasificación hereditaria del retinoblastoma de acuerdo al sistema de estadificación del AJCC (Ver anexo 3, tabla 2)	Cualitativa nominal politómica	HX: Sin evidencia de mutación RB1 (no se realiza investigación) H0: Alelo del gen RB1 normal (investigado con resultado negativo) H1: retinoblastoma bilateral, retinoblastoma trilateral, pacientes con historia familiar de retinoblastoma o definición molecular de una mutación constitucional en el gen RB1	0=HX-Sin evidencia de mutación RB1 (no se realiza investigación) 1=H0-Alelo del gen RB1 normal (investigado con resultado negativo) 2=retinoblastoma bilateral, retinoblastoma trilateral, pacientes con historia familiar de retinoblastoma o definición molecular de una mutación constitucional en el gen RB1
Presentación de retinoblastoma trilateral	Mismas implicaciones clínicas que el retinoblastoma bilateral, asociado con un tumor intracraneal neuroectodermal primitivo en la glándula pineal o regiones supraselar y paraselar	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0=No 1=Si
				0=Grupo A

Grupo clínico ojo derecho	Clasificación Internacional de Retinoblastoma Intraocular aplicada en ojo derecho (Ver anexo 1, tabla 1)	Cualitativa nominal politómica	Grupo A, B, C, D y E	1=Grupo B 2=Grupo C 3=Grupo D 4=Grupo E
Grupo clínico ojo izquierdo	Clasificación Internacional de Retinoblastoma Intraocular aplicada en ojo izquierdo (Ver anexo 1, tabla 1)	Cualitativa nominal politómica	Grupo A, B, C, D y E	0=Grupo A 1=Grupo B 2=Grupo C 3=Grupo D 4=Grupo E
Características radiológicas	Clasificación del retinoblastoma por hallazgos radiológicos obtenidos por resonancia magnética	Cualitativa nominal dicotómica	Intraocular Extraocular	0=Intraocular 1=Extraocular
Estadio por patología	Estadificación histopatológica del retinoblastoma de acuerdo al sistema de estadificación del AJCC (Ver anexo 3, tabla 2)	Cualitativa nominal politómica	pT0 Sin indicios de tumor intraocular pT1 Uno o más tumores intraoculares sin invasión local pT2 Uno o más tumores intraoculares con invasión local pT3 Uno o más tumores intraoculares con invasión local significativa pT4 Indicios de tumor extraocular	0=pT0-Sin indicios de tumor intraocular 1=pT1-Uno o más tumores intraoculares sin invasión local 2=pT2-Uno o más tumores intraoculares con invasión local 3=pT3-Uno o más tumores intraoculares con invasión local significativa 4=pT4-Indicios de tumor extraocular
Presencia de siembras en patología	Evidencia de siembras vítreas o retinianas al examen microscópico	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	0=No 1=Si
Invasión	Evidencia de presencia de células neoplásicas al examen microscópico	Cualitativa nominal politómica	Prelaminar Laminar Retrolaminar Coroides Esclera Extraocular	0=Prelaminar 1=Laminar 2=Retrolaminar 3=Coroides 4=Esclera 5=Extraocular

			Corte de nervio óptico	6=Corte de nervio óptico
Fecha de diagnóstico	Tiempo determinado por el día, mes y año en el que se tiene registro del diagnóstico	Cualitativa nominal politómica	Día/Mes/Año	1-31 Enero a diciembre 2013-2022
Fecha de inicio de tratamiento	Tiempo determinado por el día, mes y año en el que se tiene registro de inicio del tratamiento	Cualitativa nominal politómica	Día/Mes/Año	1-31 Enero a diciembre 2013-2022
Primera línea de tratamiento ojo derecho	Modalidades de tratamiento con base al grupo clínico y la extensión extraocular	Cualitativa nominal politómica	Láser y/o crioterapia, enucleación o exenteración, quimioterapia intravenosa, quimioterapia intraarterial, radioterapia externa, vitrectomía, rehúsa tratamiento, braquiterapia, quimioterapia intravítrea, quimioterapia intracameral, otra terapia	0=Láser y/o crioterapia 1=Enucleación o exenteración 2=Quimioterapia intravenosa 3=Quimioterapia intraarterial 4=Radioterapia externa 5=Vitrectomía 6=Rehúsa tratamiento 7=Braquiterapia 8=Quimioterapia intravítrea 9=Quimioterapia intracameral 10=Otra terapia
Primera línea de tratamiento ojo izquierdo	Modalidades de tratamiento con base al grupo clínico y la extensión extraocular	Cualitativa nominal politómica	Láser y/o crioterapia, enucleación o exenteración, quimioterapia intravenosa, quimioterapia intraarterial, radioterapia externa, vitrectomía, rehúsa tratamiento, braquiterapia, quimioterapia intravítrea, quimioterapia intracameral, otra terapia	0=Láser y/o crioterapia 1=Enucleación o exenteración 2=Quimioterapia intravenosa 3=Quimioterapia intraarterial 4=Radioterapia externa 5=Vitrectomía 6=Rehúsa tratamiento 7=Braquiterapia 8=Quimioterapia intravítrea 9=Quimioterapia intracameral 10=Otra terapia

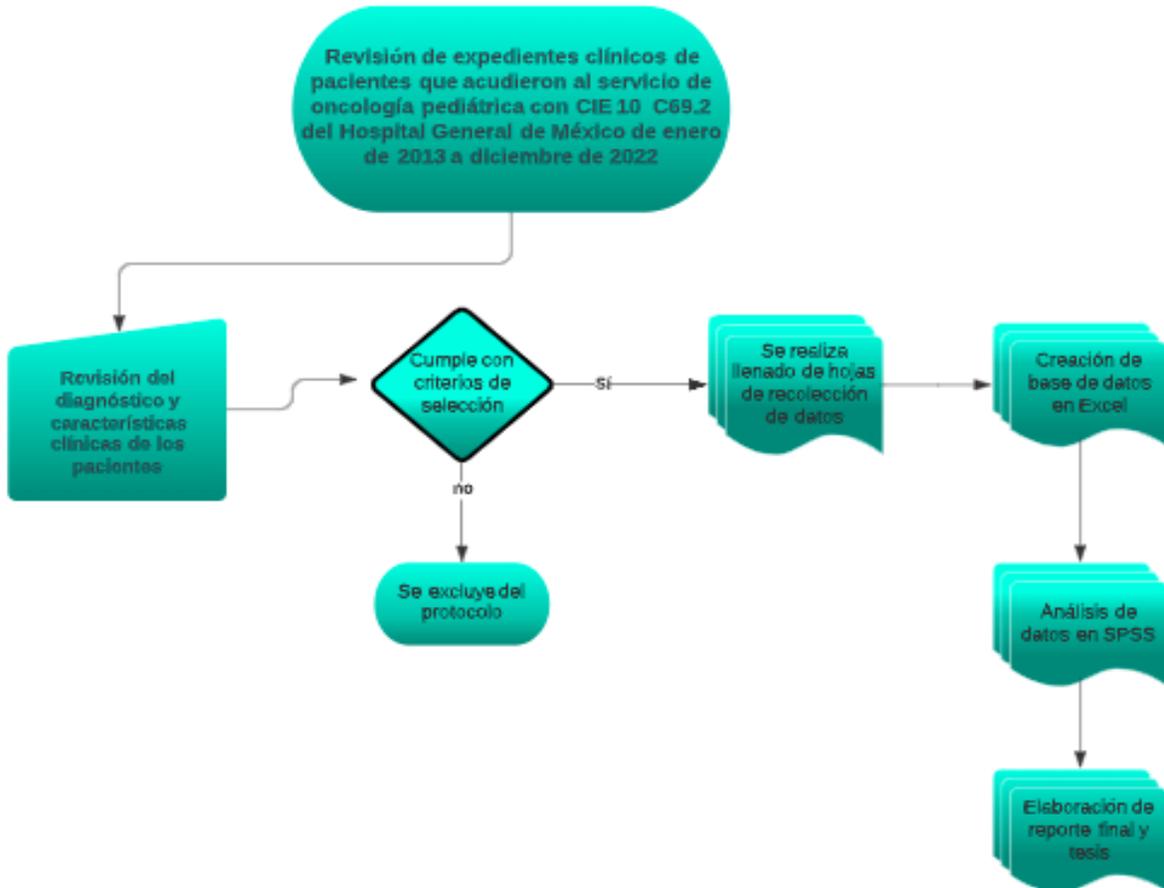
Enucleación	Procedimiento en el cual se retira globo ocular	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0=No 1=Si
Tiempo a la enucleación	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el procedimiento en el cual se retira globo ocular	Cuantitativa discontinua	Meses	No aplica
Recaída	Presencia de actividad tumoral posterior a la remisión	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0=No 1=Si
Tiempo a la recaída	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la presencia de datos clínicos de recaída	Cuantitativa discontinua	Meses	No aplica
Defunción	Cese de la vida	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0=No 1=Si
Tiempo a la defunción	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el cese de la vida	Cuantitativa discontinua	Meses	No aplica
Fecha de última consulta	Fecha en que recibió última consulta de oncología pediátrica en el Hospital General de México	Cualitativa nominal politómica	Día/Mes/Año	1-31 Enero a diciembre 2013-2022

## 6.6. Procedimiento.

Se registrará el protocolo en el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México. Una vez aprobado se solicitará a estadística el reporte de números de expediente con el código CIE 10 de tumor maligno de la retina (C69.2) del servicio de Pediatría del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2022; así mismo, se solicitará la población pediátrica atendida durante este periodo.

Se revisarán los expedientes que cubran los criterios de selección para posteriormente recabar la información en la hoja de recolección de datos (ver anexo 4). Con los datos obtenidos se creará una base de datos en Excel, para posterior análisis en SPSS, discusión y elaboración de tesis.

## 6.7 Flujograma



## 6.8 Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresarán en medias y de desviación estándar, se realizarán pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresarán en porcentajes y frecuencias. El análisis de supervivencia se hará por medio de la prueba estadística de Kaplan-Meier y se comparará con base a la prueba log-rank. El análisis se realizará a través del programa SPSS versión 26.

## 7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL PARA REALIZAR EL MARCO TEÓRICO								
ESTRUCTURAR PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN								
REGISTRO Y REVISIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN DE MÉDICOS RESIDENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO								
RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN CLÍNICA DE LOS EXPEDIENTES EN HOJA DE DATOS*								

ANÁLISIS DE RESULTADOS*									
REALIZAR DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES PARA REDACTAR TESIS DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA*									

\*Una vez autorizado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México.

**8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.**

Este estudio será sometido al Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México, y se iniciará una vez aprobado. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su artículo 17 se clasifica en la categoría I (investigación sin riesgo) que se trata de una investigación observacional retrospectiva en la que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo que no se obtendrá consentimiento informado. Al manejar información retrospectiva (expedientes) se cumplen con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad. Se mantendrá la confidencialidad de los datos sensibles mediante un sistema de codificación que únicamente será conocido por los investigadores del proyecto. Los resultados obtenidos se utilizarán exclusivamente para fines académicos y de investigación.

## 9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.

Al realizar este protocolo de investigación se conocerán las características clínicas, de tratamiento y de supervivencia en los pacientes con el diagnóstico de retinoblastoma en nuestra institución, esperando sea la base para poder crear proyectos para el diagnóstico oportuno, mejorando con ello el salvamento ocular y la sobrevida global. Con expectativa de obtener la tesis para la graduación de la especialidad de pediatría.

## 10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS).

Humanos	Personal médico.
Materiales	Papel, computadora, impresora, Excel, Word, SPSS, expedientes físicos y electrónicos.
Financieros	No se requieren.

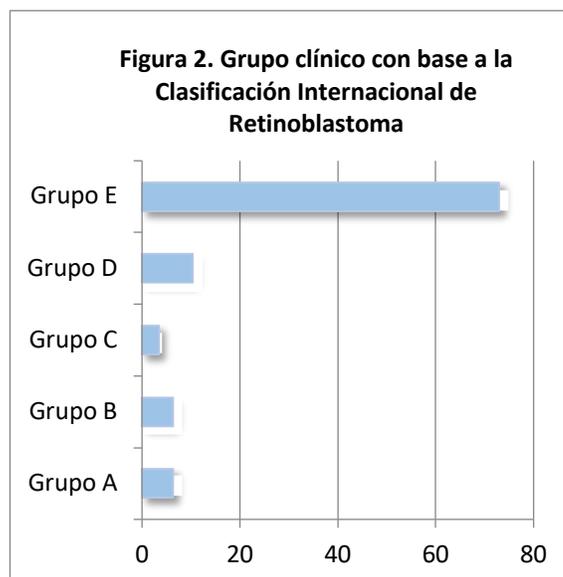
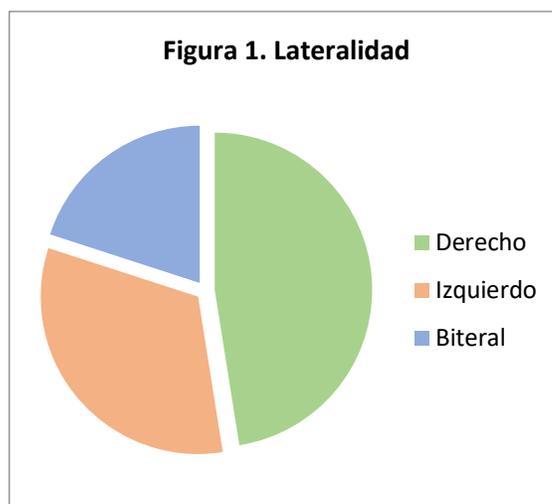
## 11. RECURSOS NECESARIOS.

No se requieren de recursos adicionales. Se ocupa acceso a revisión de expedientes solicitando para ello autorización por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México.

## 12. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

El número total de expedientes con el diagnóstico de retinoblastoma en el Hospital General de México fueron 53, sin embargo, bajo los criterios de exclusión únicamente se realizó la evaluación de 40 expedientes. De los cuales, 27 casos (67.5%) fueron del sexo femenino y 13 casos (32.5%) del sexo masculino. Del total de la muestra, 8 pacientes (20%) desarrollaron afectación bilateral y 32 de manera unilateral (80%) como se representa en la figura 1.

Tabla 1. Demografía y características clínicas en 40 pacientes con retinoblastoma	
Características	Número de pacientes (%)
<b>Característica clínica</b>	
Leucocoria	35 (87.5)
Pérdida de agudeza visual	21 (52.5)
Estrabismo	17 (42.5)
Ojo rojo	12 (30)
Glaucoma	14 (35)
Hifema	2 (5)
<b>Edad al diagnóstico</b>	
<12 meses	11 (27.5)
12-24 meses	19 (47.5)
24-36 meses	9 (22.5)
>36 meses	1 (2.25)
<b>Lateralidad</b>	
Unilateral	32 (80)
Bilateral	8 (20)



La edad al diagnóstico de retinoblastoma tiene una media de 23.25 meses, con una desviación estándar de 23.5, de los cuales un total de 11 casos (27.5%) se diagnosticaron antes de los 12 meses, 19 casos (47.5%) entre los 12 a los 24 meses, 9 casos (22.5%) entre 25 y 36 meses y solo 1 caso (2.5%) posterior a los 36 meses. Así mismo se observa que la media de edad del diagnóstico en pacientes con afectación bilateral es de 17.25 meses, con una desviación estándar de 13.3.

Del total de casos estudiados, el signo con mayor frecuencia fue leucocoria, encontrándose en 35 de los 40 casos (87.5%). Otros hallazgos clínicos incluyen pérdida de la agudeza visual (52.5%), estrabismo (42.5%), glaucoma (35%), ojo rojo (30%) e hifema (5%).

De los 40 casos estudiados, se encontró una afectación total de 48 ojos, que de acuerdo a la Clasificación Internacional del Retinoblastoma Intraocular (ICIR) se encontraron 3 casos (6.3%) en el grupo A, 3 casos (6.3%) en el grupo B, 2 casos (4.2%) en el grupo C, 5 casos (10.4%) en el grupo D y 35 casos (72.9%) en el grupo E como se muestra en la figura 2. De los 8 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma bilateral no se tenía antecedente familiar de retinoblastoma, así mismo, del total de casos con afectación bilateral, presentaron un ojo en el grupo clínico E, mientras que el ojo contralateral se identificó en el grupo A en 3 de los casos (28.5%), grupo B en 5 de los casos (71.4%). Por otro lado de acuerdo al sistema de estadificación del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) para valorar la clasificación clínica y patológica (TNM) se identificó estadio clínico cT1 13 casos (32.5%), cT2 en 26 casos (65%) y cT3 en 1 caso (2.5%).

Del total de casos, no se evidenció afectación ganglionar ni metástasis a distancia mediante estudios de imagen así como por estudio de médula ósea y líquido cefalorraquídeo. La resonancia magnética, siendo el estudio de elección para valorar la extensión del tumor, solo se realizó en 32 de los casos (80%), en los cuales dos casos (6.25%) se identificó el tumor extraocular. Así mismo no se identificaron pacientes con afectación trilateral.

En todos los casos se realizó estudio de patología encontrando 3 casos (7.5%) en estadio pT1, 18 casos (45%) en estadio pT2, 15 casos (37.5%) en pT3 y 4 casos (10%) en estadio pT4. De las muestras observadas en patología, en 30 pacientes (75%) se identificaron siembras vítreas. En cuanto a la invasión del tumor por patología se identificaron 22 casos (55%) con invasión prelaminar, 16 casos (25%) con invasión laminar y 10 casos (25%) con invasión retrolaminar, así como invasión en el 57.2% a coroides, 12.5% a esclera, 40% a nervio óptico y 7.5% corte al nervio óptico.

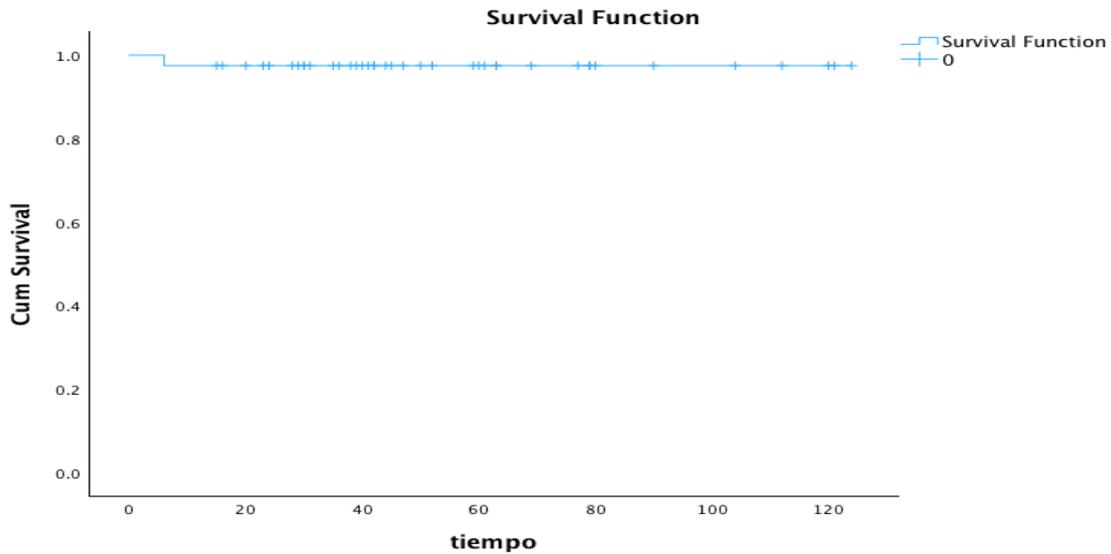
Al 97.5% de los pacientes incluidos en el estudio se les realizó enucleación de al menos un ojo afectado, la media de tiempo del diagnóstico a la enucleación fue de 1.49 meses con una desviación estándar de 2.55, de los cuales 40% se realizó enucleación antes del mes del diagnóstico, 25% al mes, 15% a los 2 meses, 7.5% a los 3 meses, 7.5% a los 4 meses y solo el 2.5% mayor a los 5 meses. En cuanto a la primera línea de tratamiento el 87.5% de los casos unilaterales fue quirúrgico y el 12.5% se realizó quimioterapia neoadyuvante; posterior a procedimiento quirúrgico los pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia en el 92.5% de los casos con carboplatino y etopósido en los cuales se alcanzó la remisión de la enfermedad y solo 7.5% de los casos requirieron más de 4 ciclos.

En aquellos pacientes con afectación extraocular o invasión masiva a coroides (5%) se inició tratamiento de segunda línea con radioterapia a 41 Gy en 23 fracciones con lo que se llega a la vigilancia de la enfermedad.

En pacientes con afectación bilateral, posterior a la enucleación y a la quimioterapia sistémica de primera línea, para el salvamento del ojo contralateral se inició tratamiento con termoterapia y quimioterapia intravítrea con topotecán, teniéndose registro en solo 37.5% de los pacientes.

En un paciente se identificó recaída a los 9 meses, requiriendo segunda línea de tratamiento con ifosfamida, carboplatino y etopósido, llegando a la defunción a los 10 meses del diagnóstico. La supervivencia global en nuestra población, a 120 meses, fue de 97.5%, análisis que se realizó a través de una curva de Kaplan-Meier como se muestra en la figura 3. Se realizó el análisis multivariado, analizando la influencia del estadio en la supervivencia global no encontrando diferencias significativas (log rank  $p= 0.517$ ).

**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier, supervivencia global a 120 meses**



### **13. DISCUSIÓN.**

En los pacientes pediátricos el retinoblastoma presenta una baja incidencia dentro de las neoplasias sólidas, sin embargo, el diagnóstico oportuno condiciona un pronóstico favorable. Dentro de nuestro estudio se identificó que la edad media de presentación fue de 23.25 meses, de acuerdo a Karthik YA, et al, la edad media es comparable con estudios presentados en India (24 meses) y Malasia (24.2 meses), en contraste con países de ingresos altos como Estados Unidos de América donde el diagnóstico se realiza de manera precoz con una media de 8 meses.

Los signos iniciales de esta enfermedad son cruciales para la detección temprana, dentro de este estudio se identificó la leucocoria como el principal signo presentándose en 87.5% de los casos, así como pérdida de la agudeza visual en el 52.5%, estrabismo en el 42.5%, glaucoma en el 35%, ojo rojo en el 30% e hifema en el 5%, coincidiendo con el estudio realizado por Ossandón D, et al, donde le leucocoria predomina como el signo inicial, sin embargo, las alteraciones de la agudeza visual son raras de encontrar en dicho estudio mientras que la incidencia en este estudio incrementa gracias al trabajo multidisciplinario.

Así mismo, de acuerdo a la ICIR, en nuestro estudio se identifica al diagnóstico el predominio del grupo E con un 72.9% de los casos, en contraste con el estudio presentado por Zanolli, et al. en Chile, el cual es un país de ingresos medianos como lo es México, el grupo clínico E se identificó solamente en el 30% de los casos. Por otro lado, en India, en el estudio presentado por Yalavarthy AK, et al, se identificó grupo clínico D y E en 87% de los casos, comparable con nuestra población.

Al 97.5% de los pacientes incluidos en el estudio se les realizó enucleación, comparable de acuerdo a un estudio realizado en Chile por Trincado A, et al. donde la enucleación se realizó al 93% de los pacientes. De acuerdo a la ICIR la tasa de éxito del retinoblastoma intraocular por ojo se alcanza el 100% cuando se identifica en grupo A, 93% para grupo B, 90% para el grupo C, 47% para el grupo D y 25% para grupo E.

La sobrevida global en este estudio fue de 97.5%, de acuerdo a un estudio por Wong ES, et al, en un metaanálisis la sobrevida global oscila en el 98% en los últimos 10 años, comparado con la sobrevida 79% durante la década de 1980. Notablemente la sobrevida global se observó principalmente en países de ingresos altos. Así mismo el salvamento ocular se ha asociado a países con ingresos altos, mejorando del 31% al 57% en la última década. En nuestro estudio, contamos con 8 pacientes con afectación de retinoblastoma bilateral en tratamiento local con láser y quimioterapia intravítrea para la preservación ocular.

#### **14. CONCLUSIONES.**

El éxito en el tratamiento del retinoblastoma es el resultado de una secuencia de múltiples factores que involucran la evolución clínica, diagnóstico y tratamiento. La mejora de las condiciones socioeconómicas de la población facilita un diagnóstico más temprano de la enfermedad. El manejo de estos pacientes deberá estar a cargo de un equipo multidisciplinario con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

El presente trabajo muestra las limitaciones inherentes al análisis retrospectivo de las historias clínicas en un centro de referencia en nuestro país. Los resultados obtenidos no representan la realidad de México y deberá reforzarse la detección a nivel primario así como la educación para la salud.

Si bien, el retinoblastoma tiene un buen pronóstico, en la mayoría de los casos, se debe continuar con el análisis de sus características tanto clínicas, histopatológicas y el impacto que estas tienen con el pronóstico y supervivencia de los pacientes. Para continuar con el estudio de estos pacientes se sugiere continuar con la recolección de nuevos expedientes así como la búsqueda de los expedientes no encontrados para aumentar el tamaño de la muestra y con esto su significancia estadística, como pauta para plantear medidas de mejora al diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

## 15. REFERENCIAS.

- 1) Mendoza PR, Grossniklaus HE. The biology of Retinoblastoma. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 134: 503-516.
- 2) Rodriguez GC, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatr Clin N Am.* 2015; 62:201-223.
- 3) Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma. *J Child Neurol.* 2016; 31(2):227-236
- 4) Padma M, Kumar N, Nesargy PS, Aruna Kumari BS, Appaji L, Viswanathan A. Epidemiology and clinical features of retinoblastoma: A tertiary care center's experience in India. *South Asian J Cancer.* 2020; 9(1):56-58
- 5) Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1; 1-23.
- 6) Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, Gronsdahl P, White A, Chan HS, et al. Retinoblastoma. *Lancet.* 2012; 379:1436-46
- 7) Bouchoucha Y, Mater A, Berger A, Carcaboso AM, Gerrish A, Moll A, et al. Retinoblastoma: From genes to patient care. *Eur J Med Genet.* 2023; 66(1); 1-9.
- 8) Lansight VC, Eckert KA, Haik BG, Phillipps BX, Bosch-Canto V, Leal LC, et al. Retinoblastoma in Mexico: part I. A Review of general knowledge of the disease, diagnosis, and management. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(5):299-306.
- 9) Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, Duncan C, Chowdhury, Scheimberg I, et al. The management of retinoblastoma. *Oncogene.* 2018; 37 (12):1551-1560
- 10) Ossandon D, Zanolli M, Pérez V, Rojas T, Quijarro P, Kabalan P, et al. Multidisciplinary management of retinoblastoma: Experience in 37 eyes. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015; 90(2):55-62.
- 11) Yalavarthy AK, Nandennavar MI, Karpurmath SV. Retinoblastoma-pattern, presentation and management: a quintessential experience of 5 years. *Int J Res Med Sci.* 2016; 4(12): 5115-5119.
- 12) Vempuluru VV, Kaliki S. Screening for Retinoblastoma: A Systematic Review of Current Strategies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2021;10 (2):192–199
- 13) Mattosinho CCS, Moura ATMS, Oigman C, Ferman SE, Grigorovski N. Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 36(2):55-72.

## 16. ANEXOS.

### Anexo 1. Tabla 1. Sistema de estadificación de acuerdo a la Clasificación Internacional de Retinoblastoma Intraocular.

Tabla 1: Sistema de estadificación de acuerdo a la Clasificación Internacional de Retinoblastoma Intraocular (Tomado y traducido de Rodríguez GC y colaboradores, 2015) <sup>2</sup>		
GRUPO	DESCRIPCIÓN	CARACTERÍSTICAS
<b>Grupo A</b>	Riesgo muy bajo: Ojos con pequeños tumores discretos alejados de las estructura críticas.	Todos los tumores miden 3 mm o menos en su dimensión mayor y se limitan a la retina.
<b>Grupo B</b>	Riesgo bajo: Ojo con tumor retiniano discreto de cualquier tamaño o ubicación, sin siembra vítrea o subretiniana	Tumor mayor a 3 mm en dimensión o grosor basal o cualquiera de los siguientes: Localización macular menor a 3 mm de la fóvea. Líquido subretiniano menor a 3 mm del margen. Localización yuxtapapilar a menos de 1.5 mm del disco
<b>Grupo C</b>	Riesgo moderado: Tumores de cualquier tamaño o localización solo con siembras vítreas focales o subretinianas.	Uno de los siguientes: Siembras subretinianas menores a 3 mm del tumor Siembras vítreas menores a 3 mm del tumor Siembras subretinianas y vítreas a menos de 3 mm del tumor Líquido subretiniano que compromete menos de un cuadrante del fondo.
<b>Grupo D</b>	Riesgo alto: Enfermedad difusa con diseminación vítrea o subretiniana significativas.	Uno de las siguientes Siembras subretinianas mayores a 3 mm del tumor Siembras vítreas mayores a 3 mm del tumor Líquido subretiniano presente o pasado, sin diseminación, que compromete más de un cuadrante del fondo
<b>Grupo E</b>	Riesgo muy alto: Tumor que ha destruido la anatomía o funcionalidad del ojo.	Retinoblastoma extenso o una de las siguientes Tumor anterior a la superficie vítrea anterior con compromiso del cuerpo ciliar o el segmento anterior Retinoblastoma infiltrante difuso Glaucoma neovascular Opacidad de la túnica media por hemorragia Necrosis tumoral con celulitis orbitaria aséptica Invasión postlaminar del nervio óptico, coroides, esclera, órbita o cámara anterior

## Anexo 2. Figura 1. Clasificación Internacional para el Retinoblastoma Intraocular.

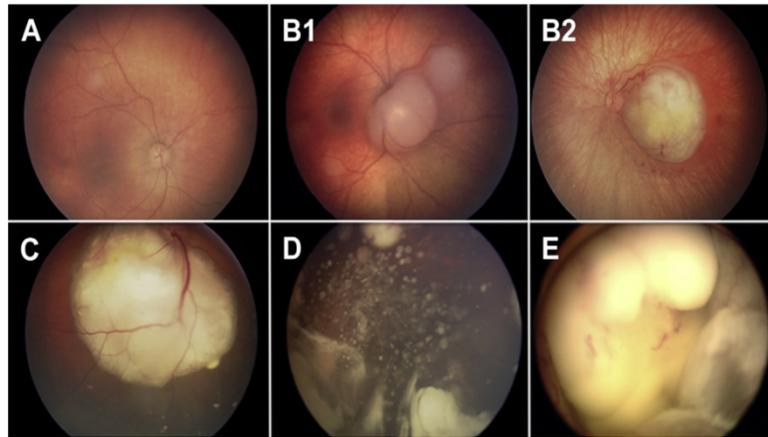


Figura 1: imágenes correspondientes a la Clasificación Internacional para el Retinoblastoma Intraocular (Tomado de Ortiz MV y colaboradores, 2016)<sup>3</sup> :

- (A) Tumor pequeño confinado a la retina y distante de la fovea y nervio óptico (Grupo A).
- (B1) Dos tumores pequeños confinados a la retina, pero adyacentes al nervio óptico (Grupo B).
- (B2) Tumor con pequeña cantidad de fluido subretiniano sin siembras subretinianas (Grupo B).
- (C) Retinoblastoma exofítico con líquido subretiniano y siembras subretinianas (Grupo C).
- (D) Retinoblastoma endofítico con siembras vítreas masivas (Grupo D).
- (E) Retinoblastoma que ocupa más de dos tercios del globo (Grupo E).

**Anexo 3. Tabla 2. Clasificación clínica de acuerdo al sistema de estadificación del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC).**

Clasificación clínica de acuerdo al sistema de estadificación del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) 2018 (Tomado de Ortiz MV y colaboradores, 2016) <sup>3</sup>
Tumor primario (T)
cTX Tumor intraocular no puede ser evaluado
cT0 Sin evidencia de tumor intraocular
cT1 Tumor(es) intraocular(es) con líquido subretiniano $\leq$ 5 mm desde la base de cualquier tumor
cT1a Tumores $\leq$ 3 mm y más allá de 1,5 mm de la papila óptica y la fovea
cT1b Tumores $>$ 3 mm o más cerca de 1,5 mm de la papila óptica y la fovea
cT2 Tumor(es) intraocular(es) con desprendimiento de retina, siembra vítrea o siembra subretiniana
cT2a Líquido subretiniano $>$ 5 mm desde la base de cualquier tumor
cT2b Tumores con siembra vítrea y/o siembra subretiniana
cT3 Tumor(es) intraocular(es) avanzado(s)
cT3a Ptisis o pre-ptisis bulbi
cT3b Invasión tumoral de la pars plana, cuerpo ciliar, cristalino, zónulas, iris o cámara anterior
cT3c Presión intraocular elevada con neovascularización y/o buftalmos
cT3d Hifema y/o hemorragia vítrea masiva
cT3e Celulitis orbitaria aséptica
cT4 Tumor(es) extraocular(es) que involucran la órbita, incluido el nervio óptico
cT4a Evidencia radiológica de compromiso del nervio óptico retrobulbar o engrosamiento del nervio óptico o compromiso de los tejidos orbitarios

cT4b Tumor extraocular clínicamente evidente con proptosis
Ganglios linfáticos regionales (N)
cNX Ganglios regionales no pueden ser evaluados
cN0 Sin involucro ganglionar regional
cN1 Con evidencia de involucro ganglionar regional (preauricular, submandibular o cervical)
Metástasis distal (M)
cM0 Sin signos o síntomas de metástasis intracraneales o distales
cM1 Con metástasis distales sin confirmación microscópica
cM1a Tumor(es) que involucran cualquier sitio distante (por ejemplo, médula ósea, hígado) en pruebas clínicas o radiológicas
cM1b Tumor que afecta al sistema nervioso central en las imágenes radiológicas (sin incluir el retinoblastoma trilateral)
Rasgo hereditario (H)
HX: Datos insuficientes para determinar la presencia de una mutación constitucional en el gen RB1
H0: Alelos de RB1 normales en sangre verificados mediante análisis de sensibilidad alta
H1: Retinoblastoma bilateral, retinoblastoma con un tumor neuroectodérmico primitivo intracraneal (es decir, retinoblastoma trilateral), pacientes con historia familiar de retinoblastoma o definición molecular de una mutación constitucional en el gen RB1
Clasificación patológica de acuerdo al sistema de estadificación del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) 2018
Tumor primario (T)
pTX Indicios de tumor intraocular no pueden ser evaluados
pT0 Sin indicios de tumor intraocular
pT1 Uno o más tumores intraoculares sin invasión local, invasión focal de la coroides ni compromiso prelaminar o intralaminar de la papila óptica
pT2 Uno o más tumores intraoculares con invasión local

pT2a Invasión concomitante focal de la coroides y compromiso prelaminar o intralaminar de la papila óptica
pT2b Invasión tumoral del estroma del iris, la malla trabecular o el canal de Schlemm
pT3 Uno o más tumores intraoculares con invasión local significativa
pT3a Invasión masiva de la coroides (>3 mm en su diámetro más grande o focos múltiples de compromiso coroideo focal que afecte en total >3 mm, o cualquier compromiso que abarque el grosor total de la coroides)
pT3b Invasión retrolaminar de la papila óptica, sin compromiso del extremo transversal del nervio óptico
pT3c Cualquier compromiso del grosor parcial de la esclerótica dentro de los dos tercios internos
pT3d Invasión del grosor total de la esclerótica dentro del tercio externo, o invasión dentro o alrededor de los canales emisarios
pT4 Indicios de tumor extraocular: tumor en el extremo transversal del nervio óptico, tumor en los espacios meníngeos alrededor del nervio óptico, invasión del grosor total de la esclerótica con invasión de la epiesclera, el tejido adiposo adyacente, el músculo extraocular, el hueso, la conjuntiva o los párpados
Ganglios linfáticos regionales (N)
pNX Compromiso de ganglios linfáticos regionales no evaluable
pN0 Sin compromiso de ganglios linfáticos
pN1 Compromiso de ganglio linfático regional
Metástasis distal (M)
pM1 Con metástasis distales con confirmación microscópica
pM1a Confirmación histopatológica de tumor en cualquier sitio distante (por ejemplo, médula ósea, hígado u otro)
pM1b Confirmación histopatológica de tumor en líquido cefalorraquídeo o parénquima del sistema nervioso central

#### Anexo 4. Hoja de recolección de datos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA						
ECU: _____ Edad (años): _____				Iniciales: _____		
Antecedente familiar de retinoblastoma				1=Si		0=No
Sexo	0=Masculino	1=Femenino	Prueba de agudeza visual	0= Fija y sigue objeto	1=Sol o fija y no sigue	2=Ninguna
Fecha de inicio de primer signo: Mes: _____ / Año _____			Hallazgos clínicos ojo derecho	0=cT0 Sin evidencia de tumor 1= cT1 Tumor intrarretinal, <5mm de líquido subretiniano 2=cT2 Tumor intrarretinal con desprendimiento de retina, siembras vítreas o siembras subretinianas 3=cT3 Tumor intraocular avanzado 4=cT4 Tumor extraocular que involucra órbita		
			Hallazgos clínicos ojo izquierdo	0=cT0 Sin evidencia de tumor 1= cT1 Tumor intrarretinal, <5mm de líquido subretiniano 2=cT2 Tumor intrarretinal con desprendimiento de retina, siembras vítreas o siembras subretinianas 3=cT3 Tumor intraocular avanzado 4=cT4 Tumor extraocular que involucra órbita		
Signo inicial de retinoblastoma			Involucro de ganglios regionales	0=NX-Ganglios regionales no pueden ser evaluados 1= N0-Sin involucro ganglionar regional 2=N1-Evidencia de involucro ganglionar regional (preauricular, submandibular o cervical)		
0=Leucocoria 1=Estrabismo 2=Leucocoria y estrabismo 3=Proptosis y buftalmos 4=Hallazgo incidental 5=Cribado para retinoblastoma 6=Deterioro de la agudeza visual 7=Heterocromía 8=Ptisis bulbi 9=Ojo rojo 10=Otros:						
Lateralidad	0=Ojo derecho	1=Ojo izquierdo	2=Ambos ojos	Metástasis distal		
Grupo clínico ojo derecho	0=Grupo A 1=Grupo B		0=cM0 Sin signos o síntomas de metástasis intracraneales			

	2=Grupo C 3=Grupo D 4=Grupo E			distales 1= cM1 Metástasis distales sin confirmación microscópica 2=pM1 Metástasis distales con confirmación microscópica	
Grupo clínico ojo izquierdo	0=Grupo A 1=Grupo B 2=Grupo C 3=Grupo D 4=Grupo E		Rasgo hereditario	0=HX Sin evidencia de mutación RB1 (no se realiza investigación) 1=H0 Alelo del gen RB1 normal (investigado con resultado negativo) 2=Retinoblastoma bilateral, retinoblastoma trilateral, pacientes con historia familiar de retinoblastoma o definición molecular de una mutación constitucional en el gen RB1	
Presentación de retinoblastoma trilateral	0=No	1=Sí	Características radiológicas	0=Intraocular	1=Extraocular
Invasión	0=Prelaminar 1=Laminar 2=Retrolaminar 3=Coroides 4=Esclera 5= Extraocular 6=Corte nervio óptico		Estadio por patología	0=pT0 Sin indicios de tumor intraocular 1= pT1 Uno o más tumores intraoculares sin invasión local 2=pT2 Uno o más tumores intraoculares con invasión local 3=pT3 Uno o más tumores intraoculares con invasión local significativa 4=pT4 Indicios de tumor extraocular	
Fecha de diagnóstico	Día__ Mes__ Año		Fecha de inicio de tratamiento	Día__ Mes__ Año	
Primera línea de tratamiento ojo derecho	0=Láser y/o crioterapia 1=Enucleación o exenteración 2= Quimioterapia intravenosa 3=Quimioterapia intraarterial 4=Radioterapia externa 5=Vitrectomía 6=Rehúsa tratamiento 7=Braquiterapia 8=Quimioterapia intravítrea 9=Quimioterapia intracameral 10=Otra terapia		Primera línea de tratamiento ojo izquierdo	0=Láser y/o crioterapia 1=Enucleación o exenteración 2= Quimioterapia intravenosa 3=Quimioterapia intraarterial 4=Radioterapia externa 5=Vitrectomía 6=Rehúsa tratamiento 7=Braquiterapia 8=Quimioterapia intravítrea 9=Quimioterapia intracameral 10=Otra terapia	
Enucleación	0=No	1=Sí	Tiempo a la enucleación	_____ meses	
Recaída	0=No	1=Sí	Tiempo a la recaída	_____ meses	
Defunción	0=No	1=Sí	Tiempo a la defunción	_____ meses	
Fecha de última consulta Día__ Mes__ Año			Presencia de siembras en patología 0= No 1= Sí		