

Supervivencia y aspectos clínicos del retinoblastoma

F. Cerecedo Díaz^a, E. López Aguilar^a, H. Rivera Márquez^a, J. Arias Gómez^b, F. Ramírez Santarita^c y M. Rodríguez Cruz^d

Servicios de ^aOncología Pediátrica y ^bEscolares y Adolescentes. Hospital del Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. ^cPediatría Médica. Hospital Médica Sur. ^dUnidad de Investigación Médica en Nutrición-Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Hospital de Pediatría, CMNSXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México.

Introducción

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno más frecuente en pediatría. Representa el 3% de las neoplasias de la infancia. En México, la incidencia anual varía de acuerdo con la zona geográfica estudiada en un rango de 4 a 24 casos por millón en menores de 15 años y el 95% de los casos se presenta en la etapa de lactante y preescolar.

Pacientes y método

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal. Se incluyeron todos los niños con retinoblastoma atendidos en 10 años en el Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional IMSS.

Resultados

Se incluyeron 56 pacientes. La mediana de edad fue de 24 meses. Presentaron retinoblastoma unilateral 42 casos. Los síntomas presentes al diagnóstico fueron: leucocoria, estrabismo y disminución de la agudeza visual. La distribución de acuerdo con la clasificación de Pratt fue: etapa I, 5; etapa II, 32; etapa III, 14; etapa IV, 5. Por histología: 24 pacientes con retinoblastoma pobremente diferenciado, 16 bien diferenciados y 13 moderadamente diferenciados, 7 casos no diferenciados y en 8 casos la variedad histológica no se identificó. En el grupo de pacientes estudiados 12 de los 56 se incluyeron en un protocolo de estudio citogenético y molecular. Todos los pacientes se sometieron a cirugía. La quimioterapia se indicó en los estadios tempranos. El 26,7% presentaron recidivas. La supervivencia libre de enfermedad fue del 87,5% a 10 años.

Conclusiones

El retinoblastoma al igual que en otras neoplasias en pediatría, el diagnóstico oportuno y el manejo multidisciplinario ha mejorado el pronóstico y la supervivencia. Los síntomas, el tratamiento y la supervivencia de la presente cohorte son similares a lo comunicado en la literatura.

Palabras clave:

Retinoblastoma. Supervivencia. Quimioterapia.

SURVIVAL AND CLINICAL FEATURES OF RETINOBLASTOMA

Introduction

Retinoblastoma (RB) is the most frequent intraocular tumor in the pediatric age group, representing 3% of all childhood neoplasms. In Mexico, the annual incidence varies according to the geographical area studied, ranging from 4-24 cases/million in patients younger than 15 years. Ninety-five percent of cases occur in infants and pre-school children.

Patients and method

An observational, retrospective, descriptive, cross-sectional study of all children with RB admitted to the Oncology Department of the Pediatric Hospital of the National Medical Center in a 10-year period was performed.

Results

Fifty-six patients were included. The median age was 24 months. Forty-two children presented unilateral RB. Symptoms at diagnosis were leukokoria, strabismus and reduced visual sharpness. Distribution according to Prats' classification was the following: stage I, 5 patients; stage II, 32; stage III, 14; stage IV, 5. Histological analysis revealed 24 patients with poorly differentiated RB, 16 with well-differentiated RB, 13 with moderately differentiated RB and 7 with undifferentiated RB. In eight patients histological type was not identified. In 12 of the 56 patients cytogenetic and molecular studies were performed. All patients underwent surgery. Patients in the early stages were treated with chemotherapy. A total of 26.7% of the group presented relapse. The disease-free survival at 10 years was 87.5%.

Correspondencia: Dr. F. Cerecedo Díaz.
Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital del Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores. CP 67200. México, D.F.
Correo electrónico: drarias@hotmail.com

Recibido en abril de 2002.
Aceptado para su publicación en septiembre de 2002.

Conclusions

As with other childhood neoplasms, early diagnosis and multidisciplinary management of RB has improved prognosis and survival. The symptoms, treatment and survival reported in this pediatric cohort are similar to those of other published series.

Key words:

Retinoblastoma. Survival. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es la neoplasia maligna primaria del ojo más frecuente en la edad infantil; representa alrededor del 3 al 12% de las enfermedades neoplásicas en los niños menores de 15 años de edad¹⁻³. La incidencia varía entre los diversos puntos geográficos y los grupos de edad. Se estima que se encuentra entre 3 y 30 casos por millón de niños menores de 15 años³⁻⁶. En México, de acuerdo con Bravo⁷, la incidencia es de 6 casos por millón de niños, aunque se ha comunicado que la tasa se modifica por Estados en un intervalo de 4,4 por millón en niños menores de 15 años para el Distrito Federal y algunos estados del norte de la República, hasta el 24,4 para el estado de Chiapas⁸.

En cuanto a la distribución por sexo, en algunos estudios se ha observado mayor frecuencia en varones, pero otros autores no han confirmado una preferencia racial o de sexo^{2,7,9}.

La incidencia del retinoblastoma disminuye conforme se incrementa la edad, y aunque el proceso puede manifestarse en cualquier momento se observa con mayor frecuencia en preescolares. En el 80% de los casos se presenta antes de los 4 años, y en el 95% de los pacientes se diagnostica antes de los 5 años. La presentación y el curso clínico en los pacientes mayores de 5 años pueden diferir de los correspondientes a pacientes más jóvenes¹⁰.

De todos los casos de retinoblastoma, el 70% son de tipo no hereditario, la neoplasia siempre es unilateral, y resulta más frecuente en niños mayores de 3 años. En el 30% restante de los pacientes la enfermedad tiene carácter hereditario. Se manifiesta de manera unilateral o bilateral¹¹, presentándose generalmente a una edad muy temprana (en ocasiones en recién nacidos). El retinoblastoma heredado se transmite como una enfermedad mendeliana de patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta (80-95%) y expresividad variable^{11,12}.

En 1971, Knudson¹³ propuso la hipótesis que apunta que se requieren dos mutaciones para el desarrollo de retinoblastoma. En la forma hereditaria la primera mutación es germinal, el gen *RBI* se hereda a la progenie y la segunda mutación es somática. En la forma no hereditaria ambas mutaciones ocurren en las células de la retina.

El gen *RBI* se localiza en 13q14.1; está formado por 180.388 pares de bases y consta de 27 exones¹⁴. El análisis

citogenético ha demostrado la eliminación de 13q14.1 en el 5% de los retinoblastomas¹⁵. Este gen codifica para una fosfoproteína nuclear (pRB) de 110 kDa que participa en la regulación de la división celular¹⁶.

La supervivencia de los pacientes varía según el grado de desarrollo socioeconómico y cultural del área estudiada¹⁷. En los países desarrollados la tasa de supervivencia a los 5 años supera el 90%, mientras que en países en vías de desarrollo el diagnóstico con enfermedad avanzada es común y el pronóstico es frecuentemente sombrío¹⁸. Otro factor primordial consiste en establecer el diagnóstico temprano. Se ha determinado que la supervivencia es altamente dependiente del grado de extensión de la enfermedad. El diagnóstico de enfermedad extraocular representa una tasa de supervivencia menor frente a aquellos casos en que la enfermedad es intraocular. Aún en el mundo desarrollado, con el acceso en muchos de los casos a las opciones terapéuticas más sofisticadas, se observa en la enfermedad extraocular, una tasa de supervivencia de aproximadamente el 50%¹⁹.

El retinoblastoma es considerado un tumor frecuente en la edad pediátrica antes de los 4 años de edad, en el que existe un buen pronóstico si se detecta en estadios tempranos.

Debido a lo expresado, el objetivo del presente estudio es conocer los aspectos clínicos, moleculares, epidemiológicos, la respuesta al tratamiento y supervivencia global y por estadios de los pacientes con retinoblastoma en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de una cohorte retrospectiva realizado en el Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma, menores de 5 años de edad, de ambos sexos y atendidos en el Hospital de Pediatría en el período comprendido de enero de 1990 a diciembre de 1997. Se excluyeron aquellos pacientes que fueron inicialmente tratados en otro hospital, aquellos con tratamiento menor a 3 meses al momento del estudio y los que no aceptaron el tratamiento.

Análisis genético

El análisis genético se llevó a cabo mediante una entrevista directa con los padres para obtener información sobre los antecedentes familiares. Estos datos proporcionados sirvieron para realizar el estudio genético y los árboles genealógicos. Como parte de un proyecto de investigación en pacientes con retinoblastoma, se estudió a un grupo de 12 pacientes con retinoblastoma unilateral o bilateral. En este grupo de pacientes se realizaron estudios citogenéticos y moleculares para identificar el tipo de mutaciones en el gen *RBI*.

Análisis citogenético

A partir del cultivo de linfocitos de sangre periférica¹⁹ se obtuvieron cromosomas de alta resolución²⁰. Las bandas G de los cromosomas se obtuvieron de acuerdo con los procedimientos descritos por Seabright²¹.

Análisis molecular

Se aisló ADN de los leucocitos de sangre periférica y del tumor recién obtenido²² (retinoblastoma). El ADN obtenido de tumores fijados con formalina y embebidos en parafina se realizó de acuerdo con lo descrito por Wright y Manos²³. A partir del ADN se amplificaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 6 exones (3, 8, 18, 19, 20 y 23) del gen *RBI*. La búsqueda de mutaciones se realizó por PCR-SSCP (*single-strand conformational polymorphism*) isotópico. Los exones que mostraron algún polimorfismo se secuenciaron en un secuenciador automatizado ABI PRIMS 377 (Applied Biosystems).

RESULTADOS

Se revisaron un total de 61 historias clínicas entre enero de 1990 y diciembre de 1997, de los cuales se excluyeron cinco: tres por no contar con la información completa y dos por abandono del tratamiento. De los 56 pacientes, 23 eran varones y 33 mujeres, con una relación 0,7:1. La mediana para la edad al diagnóstico de forma global fue de 24 meses, para el retinoblastoma unilateral fue de 25 meses (4-96), y para el bilateral fue de 11 me-

TABLA 1. Síntomas iniciales por localización tumoral

Síntoma inicial	Localización		Total
	Intraocular	Extraocular	
Desviación de la mirada	4	2	6
Disminución de la agudeza	2		2
Edema	1	1	2
Estrabismo	2	2	4
Fotofobia	1		1
Hipema		1	1
Leucocoria	27	12	39
Ojo rojo		1	1
Total	37	19	56

ses (2-48). La frecuencia de los síntomas se presenta en la tabla 1.

De los casos estudiados, en 19 (33,9%) el retinoblastoma era bilateral y en 37 (66,1%), unilateral, para un total de 74 ojos afectados, que fueron tratados quirúrgicamente con 61 enucleaciones y 7 exéresis orbitarias.

En cuanto al área geográfica de procedencia, 24 pacientes (42,8%) pertenecían al Distrito Federal y los 32 (57,2%) restantes a 8 diferentes Estados de la República, principalmente del sur de México.

La distribución por estadios se estableció de acuerdo con la clasificación de Pratt²⁴ (tabla 2), ya que ésta facilita la mejor evaluación pronóstica de la enfermedad desde el punto de vista local y sistémico. En la histología se en-

TABLA 2. Sistema de clasificación por estadios pronósticos en el retinoblastoma de acuerdo con la edad del diagnóstico

Estadio	Edad (años)			Total
	< 1	1-6	> 6	
<i>I. Tumor unifocal o multifocal en la retina</i>				
A. Ocupando un cuadrante		2		2
B. Ocupando dos cuadrantes		2		3
C. Ocupando más del 50% de la retina, con o sin compromiso de la mácula	1	2		
<i>II. Tumor uni o multifocal en el globo ocular</i>				
A. Con siembras en el vítreo	3	3	1	7
B. Con extensión a la cabeza del nervio óptico				
C. Con extensión a la coroides y a la cabeza del nervio óptico	16	8		24
D. Con extensión a vasos emisarios	1			1
<i>III. Extensión extraocular del tumor</i>				
A. Extensión más allá del margen de resección del nervio óptico o poslaminar (incluyendo extensión subaracnoidea)	3	1		4
B. Extensión a través de la esclerótica al contenido orbitario		2		2
C. Con extensión a la coroides y nervio óptico más allá de los márgenes de resección o poslaminar (incluyendo extensión subaracnoidea)	1	4	1	6
D. Con extensión a través de la esclerótica dentro del contenido orbitario y más allá del margen de resección del nervio óptico o poslaminar (incluyendo extensión subaracnoidea)	1	1		2
<i>IV. Metástasis</i>				
A. Con extensión al cerebro o a través de nervio óptico		3		3
B. Metástasis a tejidos blandos, huesos y ganglios linfáticos		1		1
C. Metástasis a médula ósea		1		1
Total	26	28	2	56

Tomada de Pratt²⁴.

contró que 24 pacientes presentaban retinoblastoma poco diferenciado, 16 bien diferenciado, 13 moderadamente diferenciado, 7 no diferenciado y en 8 no se pudo precisar el tipo histológico, puesto que se produjo necrosis tumoral que no permitió una valoración adecuada.

A todos los pacientes se les realizó aspirado de médula ósea, estudio citomorfológico de líquido cefalorraquídeo (LCR) y gammagrafía ósea. Se realizó tratamiento quirúrgico en los 68 ojos resecaos, con lo que se estableció el diagnóstico clinicopatológico que permitió clasificar el estadio de la neoplasia. El manejo con quimioterapia se brindó en todos los pacientes incluidos en el estudio, aún en etapas tempranas. En los casos con retinoblastoma bilateral se indicó la quimioterapia de acuerdo con el estadio del ojo con mayor afectación del esquema de la tabla 3.

Los pacientes en estadios III y IV recibieron radioterapia, 21 (37,5%) pacientes fueron irradiados a órbita y cráneo a dosis de 3.000 a 3.500 Cgy.

TABLA 3. Tratamiento quimioterápico en pacientes con retinoblastoma de acuerdo con el estadio tumoral

Estadio	Tipo de quimioterapia	Duración (meses)
Ia-IIIb	VCR + CFA	4
IIc	VCR + CFA	6
IIIa-IIIb	VCR + CFA + EPI	12
IIIc-IVc	VCR + CFA + EPI CARBO + VP 16	15

VCR: vincristina 2 mg/m², SC, IV, día 1; CFA: ciclofosfamida 600 mg/m², SC, IV, día 1; EPI: epirubicina 70-90 mg/m², SC, IV, día 1; CARBO: carboplatino 350 mg/m², SC, IV, día 1 y 2; VP 16: 100-150 mg/m², SC, IV, día 1 y 2. Las dosis se redujeron al 50% en menores de un año.

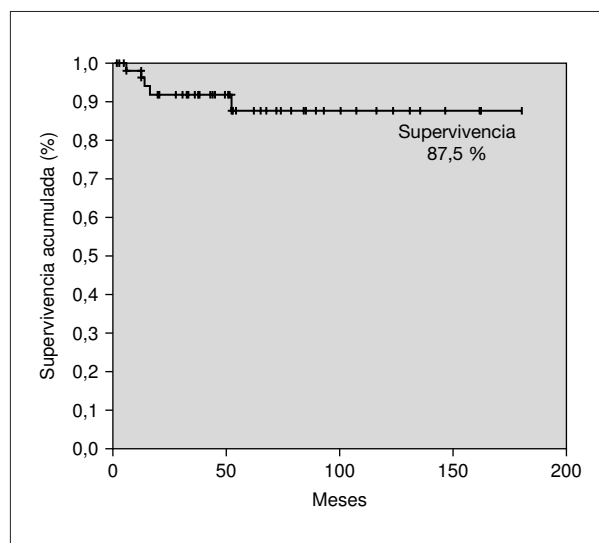


Figura 1. Supervivencia global en pacientes pediátricos con retinoblastoma.

En los últimos 5 años del período evaluado se incluyeron 9 pacientes con retinoblastoma bilateral en un protocolo de preservación del ojo menos afectado. Éste consistió en la enucleación del ojo más comprometido, posteriormente manejo local con crioterapia del ojo que se iba a preservar, además de quimioterapia sistémica con tres fármacos e intratecal cada 12 semanas por un período mínimo de entre 12 y 18 meses, y revisión del fondo de ojo bajo anestesia general cada 12 semanas, con lo que se pudo determinar la respuesta y control del tumor residual. Los resultados obtenidos fueron los siguientes. Seis pacientes preservaron el ojo enfermo y actualmente se encuentran en vigilancia y libres de enfermedad, los otros 3 pacientes incluidos en este programa presentaron progresión tumoral durante los 8-12 meses de seguimiento, dos con incremento de los tumores intraoculares que condicionaron amaurosis el tercero presentó citología de LCR positivo a células tumorales, pero sin que se revelaran tomográficamente lesiones metastásicas o intracra-neales. Los 3 pacientes fueron sometidos a enucleación del ojo que se intentaba preservar con lo cual se logró su recuperación con tratamiento quimioterápico. El paciente con LCR positivo fue radiado, modificándose el esquema de quimioterapia rescatándose y encontrándose vivo al momento del cierre de este estudio.

De los 56 pacientes, 15 (26,7%) presentaron recaída, siendo las localizaciones más frecuentes: sistema nervioso central (SNC), 8 casos (50%); órbita, 3 casos (19%); médula ósea, 3 casos (19%) y paladar, 1 caso (12%). Cuatro pacientes con retinoblastoma unilateral fallecieron por progresión de la enfermedad, a pesar del cambio de esquema de quimioterapia y manejo adyuvante con radioterapia. Estos pacientes presentaron en el momento del diagnóstico enfermedad avanzada en estadios III y IV, excepto un paciente que abandonó el tratamiento, y volvió a ingresar con progresión de la enfermedad.

De los pacientes con retinoblastoma bilateral, dos fallecieron por progresión de la enfermedad, uno con metástasis en médula ósea y hueso, el otro con metástasis en el SNC. La supervivencia global y libre de enfermedad fue de 87,5% (fig. 1) con una media de 13 años (11-14 años), con un intervalo de confianza del 95%. En cuanto a la supervivencia por estadios no se observaron diferencias significativas entre ellos; en el estadio I (n = 5), todos los pacientes superaron la enfermedad, con esquemas cortos de quimioterapia de más de 10 años; en el estadio II (n = 32) la supervivencia fue del 90,6% con una media de 12 años (10-13 años); en el estadio III (n = 14), del 85,7% con una media de 12 años (9-15 años), y para el estadio IV (n = 5) del 80% con una media de 7 años (4-10 años).

Todos los pacientes con retinoblastoma fueron evaluados por el servicio de genética. Se identificaron 2 casos con antecedentes familiares de la neoplasia, ambos fueron bilaterales. Los resultados citogenéticos no mostraron alteración en la región 13q14.1 La madre de uno de

los casos índice que sobrevivió a retinoblastoma unilateral tuvo una niña que desarrolló la neoplasia en ambos ojos. El otro caso correspondía a un paciente del sexo masculino que desarrollo retinoblastoma bilateral; este caso índice tuvo un hermano con la neoplasia en forma bilateral a los 2 años de vida. Sin embargo, en otro caso también bilateral, un paciente varón presentó un complemento cromosómico anormal que correspondía al síndrome de Klinefelter con cariotipo 47,XXY. El análisis molecular permitió identificar mutaciones puntuales en 3 de 12 pacientes analizados. Las mutaciones se identificaron en los exones 8, 18 y 20 (publicación en prensa). Es importante mencionar que estas mutaciones puntuales no están comunicadas en la literatura médica.

DISCUSIÓN

La evaluación de la presente cohorte de retinoblastoma con respecto a la edad, síntomas de presentación, respuesta al tratamiento y empleo del tratamiento multidisciplinario muestra similitud con lo comunicado en la experiencia clínica de los países desarrollados, aun cuando el retraso en el diagnóstico en los países en desarrollo es común²⁵.

Entre las diferencias, el sexo femenino fue más afectado que el masculino, pero es conocido que no existe predisposición racial o de género^{2,7,24}.

Un retraso en el diagnóstico puede influir directamente en el pronóstico. En el estudio de Goddard et al¹⁸ se observa una mediana de 12 meses en forma global, para la detección por parte de los padres del primer síntoma relacionado con el retinoblastoma. En los pacientes con tumor bilateral la mediana fue de 5,0 meses (intervalo, 0-33), y de 18 meses (intervalo, 1-95) para aquellos con tumor unilateral. La edad en que se estableció del diagnóstico, para toda la muestra, tuvo una mediana de 19 meses (intervalo, 2-102). En los casos con tumor bilateral, el diagnóstico se efectuó a los 9 meses (intervalo, 2-37) y a los 24 meses (intervalo, 2-102) en los casos unilaterales. El 25% de sus pacientes mostraron un retraso en el diagnóstico, pero éste no influyó en la decisión terapéutica; sin embargo, en el estudio de Erwenne y Franco²⁶ el 50% de sus pacientes tuvieron un retraso significativo en el diagnóstico y casi el 50% se encontró con enfermedad extraocular al realizarse el diagnóstico. Un patrón similar se observa en los países en vías de desarrollo.

Esto resalta la importancia de identificar oportunamente los síntomas iniciales. En coincidencia con otros autores^{27,28}, los principales signos que presentaron los pacientes al establecerse el diagnóstico fueron leucocoria (62,5%), estrabismo (25%) y disminución de la agudeza visual (3,5%). Canzano y Handa²⁸ refieren que mediante oftalmoscopia directa y dilatación pupilar es posible detectar la presencia de leucocoria en lactantes con pupila pequeña y exploración difícil en el 100% de los casos.

La edad en la que se realizó el diagnóstico coincidió con lo publicado por diversos autores. Fue más temprana (11 meses) en los pacientes con afectación bilateral, que en los de enfermedad unilateral (25 meses). Esto se explica por el hecho de que cuando ambos ojos están afectados, pueden detectarse más fácilmente los signos de presentación^{2,7,10,29}.

En la actualidad, la supervivencia del niño con cáncer ha mejorado de forma significativa, gracias al diagnóstico oportuno y los avances conseguidos en los diversos tratamientos, basados en la mejor técnica quirúrgica para su abordaje, quimioterapia altamente eficiente y menor toxicidad. Todo ello permite el mejor tratamiento del tumor primario y una citorreducción efectiva. Los pacientes con retinoblastoma se han beneficiado con estos logros². La supervivencia en este retinoblastoma se asocia al estadio de la enfermedad, pero además tiene una función primordial el desarrollo socioeconómico y cultural del área estudiada²⁵. En Estados Unidos, la supervivencia global en niños es mayor del 90% cuando el compromiso es exclusivamente ocular, pero la tasa disminuye de forma considerable cuando la enfermedad tiene manifestaciones extraoculares y disminuye aproximadamente hasta el 50%^{18,19,28,30}. En Argentina, la tasa de supervivencia para la enfermedad extraocular es del 36% y los pacientes con metástasis en SNC mueren por progresión de la enfermedad. En Nigeria, donde la mayoría de los pacientes ya presentan metástasis en el momento del diagnóstico no se conoce el caso de un superviviente desde 1967²⁷.

En el presente trabajo, la supervivencia global fue del 87,5% a los 5 años en promedio, inferior a lo referido por otros autores. Sin embargo, encontramos que durante los siguientes años de seguimiento (promedio 13 años), la tasa se mantuvo. Esto coincide con lo comunicado por Sant et al³¹ por el grupo europeo EURO CARE quienes comunican que la supervivencia a 10 y 18 años es del 89 y 86%, respectivamente.

Se ha identificado que el pronóstico es mejor en niños de menos de 24 meses de edad al diagnóstico³⁰. A este respecto, Sant et al³¹ describen una supervivencia del 94% para aquellos pacientes diagnosticados antes del año de edad y del 92% para los mayores de esta edad. En nuestra serie, la supervivencia a los 8 años para los menores de 2 años al diagnóstico fue del 93,33 y de 88,46% para aquellos de más de 24 meses, pero sin diferencia estadística.

Los pacientes con antecedentes familiares respondieron al tratamiento de manera diferente. Uno de ellos respondió de manera favorable, ya que el diagnóstico se efectuó en un estadio más temprano, y el tratamiento resultó por tanto más eficaz. Sin embargo, el otro caso índice con antecedentes familiares no respondió favorablemente y la neoplasia se infiltró al SNC. En este caso, tanto el diagnóstico como el tratamiento se iniciaron en etapas más tardías y la paciente falleció.

En México, sólo se ha publicado un estudio citogenético en los pacientes con retinoblastoma³², y no se dispone de estudios moleculares en los que se incluya el gen *RBI*.

Sólo 12 de los 56 pacientes de nuestro grupo se incluyeron en un protocolo de análisis molecular, debido a que en nuestro hospital no se practica de forma sistemática. Nuestros resultados son los primeros en comunicar el tipo de mutaciones en el gen *RBI* en la población mexicana. Mediante el análisis citogenético no fue posible identificar alteraciones cromosómicas en la región 13q14.1, probablemente debido al tamaño de la muestra. Esto era de esperar debido a que la mayoría de las alteraciones reportadas en el gen *RBI* son mutaciones puntuales³³⁻³⁵.

De las regiones analizadas (exones 8, 18, 19, 20 y 23) del gen *RBI*, se encontraron mutaciones puntuales en 3 de 12 pacientes. En 2 casos, la mutación se identificó en el ADN de tumor, uno de los pacientes tuvo retinoblastoma bilateral y el otro fue unilateral. El caso índice con retinoblastoma bilateral presentó el 50% de riesgo de transmitir la mutación a su progenie y, por consiguiente, de que ésta desarrolle la neoplasia. Es importante mencionar que este mismo paciente respondió favorablemente al tratamiento oncológico, a pesar de tener infiltración al SNC.

La tercera mutación se identificó en el ADN de linfocitos de retinoblastoma unilateral; debido a que la mutación es constitucional, este paciente tiene el 50% de posibilidades de transmitir la mutación a su progenie. Aunque no existen antecedentes familiares de la neoplasia para este caso índice, la mutación constitucional indica que ésta viene segregando por vía germinal³⁶.

Se considera que es importante el análisis de las mutaciones en el gen *RBI* en pacientes con retinoblastoma para propósitos de consejo genético. Además, permite entender los mecanismos moleculares que conducen a los tumores con diferentes grados de expresividad.

El retinoblastoma es una enfermedad que debe diagnosticarse en estadios precoces para poder mejorar el pronóstico de vida y función ocular. En la actualidad, nuestro servicio tiene como objetivo primordial salvar el globo ocular y conservar la visión, establecer el diagnóstico mediante la evaluación de fondo de ojo bajo anestesia, neuroimágenes que permiten el diagnóstico y la estadificación certera hasta en el 95% de los casos, como se ha señalado internacionalmente³⁷⁻³⁹, e iniciar el tratamiento local y sistémico, con el fin de controlar el o los tumores intraoculares, disminuyendo al máximo la cirugía mutilante y los tratamientos de quimioterapia prolongada³⁷⁻³⁹. Por otro lado, es importante realizar estudios moleculares que puedan identificar mutaciones, ya que contribuye a un diagnóstico temprano en individuos con predisposición a desarrollar la neoplasia y posibilita mejorar el asesoramiento genético de familiares en riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chévez BP, Hurwitz MY. Retinoblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams, 2002; p. 825-46.
- Donaldson SS, Egbert PR, Newsham I, Cavenee WK. Retinoblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 3th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p. 699-715.
- Gurney J, Smith M, Ross JA. Cancer Among Infants XII. SEER Pediatric Monograph. National Cancer Institute, 1999;149-56. Disponible en: <http://www-seer.ims.ncl.nih.gov>.
- Saw SM, Tan N, Lee SB, Au Eong KG, Chia KS. Incidence and survival characteristics of retinoblastoma in Singapore. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000;37:87-93.
- Finger PT, Czechowska G, Demirci H, Rausen A. Chemotherapy for retinoblastoma: A current topic. Drugs 1999;58:983-96.
- Salim A, Wiknjosastro GH, Danukusumo D, Barnas B, Zalud I. Fetal retinoblastoma. J Ultrasound Med 1998;17:717-20.
- Bravo-Ortiz JC, Mendoza-Sánchez HF, Fajardo-Gutiérrez A. Algunas Características epidemiológicas del retinoblastoma en niños residentes del Distrito Federal. Bol Med Hosp Infant Mex 1996;53:234-9.
- Juárez-Ocaña S, Fajardo-Gutiérrez A. Mortalidad en niños mexicanos menores de 15 años durante el período de 1974-1996. En: Fajardo-Gutiérrez A, editor. Cáncer en el niño. Epidemiología descriptiva, 1th ed. México: Cuéllar, 2002; p. 29-52.
- Gómez R, Leal-Leal C, Rivera-Luna R, Medina-Esparza A, Martínez-Avalos A, et al. Los Aspectos Epidemiológicos en el retinoblastoma bilateral. Gac Med Mex 1995;131:527-35.
- Shields CL, Shields JA, Shah P. Retinoblastoma in older children. Ophthalmology 1991;98:395-9.
- Stahl A, Levy N, Wadzynska T, Sussan JM, Jourdan FD, Saracco JB. The genetics of retinoblastoma. Ann Génét 1994;37: 172-8.
- Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. Retinoblastoma, in the metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill, 1995;613.
- Knudson A. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci 1971;68:820-3.
- Lee WW, Bookstein R, Hong F, Young LJ, Shew JY, Lee HY. Human retinoblastoma susceptibility gene: Cloning, identification and sequence. Science 1987;235:1394-9.
- Yunis JJ, Ramsay YN. Retinoblastoma and subband deletion of chromosome 13. Am J Dis Child 1978;132:161-3.
- Goodrich WD, Lee HW. Molecular characterization of the retinoblastoma susceptibility gene. BB Acta 1993;1155:43-61.
- Kodilinye HC. Retinoblastoma in Nigeria. Problems of treatment. Am J Ophthalmol 1967;63:469-81.
- Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay diagnosis of retinoblastoma: Risk factors and treatment outcome. Br J Ophthalmol 1999;83:1320-3.
- Moorhead PS, Nowell PC, McIlman WJ, Battips DM. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp Cell Res 1960;20:613.
- Viegas PE, Dutrillaux B. Une methode simple pour obtenir des propases et des prometaphases. Ann Génét 1978;21:122.
- Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet 1971;2:971.
- Kempter K. Quick preparation of high molecular weight DNA by freezing. TIG 1992;8:226-7.

23. Wright DK, Manos MM. Sample preparation from paraffin embedded tissues. En: Innis MA, Editado por Gelfand MA, Sninsky JJ, White TJ, editors. PCR Protocols: A guide to methods and applications. San Diego: Academic Press, 1990: p. 153-8.
24. Pratt CB. Management of malignant solid tumor in children. *Pediatr Clin North Am* 1972;19:1141-5.
25. Fajardo-Gutierrez A, Sandoval-Mex A, Mejia-Arangure JM, Rendón-Macias E, Martínez-García MC. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:25-31.
26. Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1989;10:179-84.
27. Abramsom DH, Frank ChM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW. Presenting signs of retinoblastom. *J Pediatr* 1998; 132:505-8.
28. Canzano JC, Handa JT. Utility of pupillary dilation for detecting leukocoria in patients with retinoblastoma. *Pediatrics* 1999;104:
29. Perales AA, Martínez AA, López CC, et al. Retinoblastoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000;57(Suppl):S6-S7.
30. Ross G, Lipper EG, Abramson D, Preiser L. The development of young children with retinoblastoma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:80-3.
31. Sant M, Capocaccia R, Badioni RV. Survival for retinoblastoma in Europe. *Eur J Cancer* 2001;37:730-6.
32. Salamanca GF, Luengas F, Antillon F. Genetic and cytogenetic studies in children with retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;13:129-38.
33. Lohmann D, Brandt B, Hopping W, Passarge E, Horsthemke. The spectrum of *RB1* germ-line mutations in hereditary retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1996;58:940-9.
34. Alonso J, García-Miguel P, Abelairas J, Mendiola M, Sarret E, Vendrell MT, et al. Spectrum of germline *RB1* gene mutations in Spanish retinoblastoma patients: Phenotypic and molecular epidemiological implications. *Hum Mutat* 2001;17:412-22.
35. Blanquet V, Turleau C, Gross SM, Senamaud BC, Doz F, Besmond C. Spectrum of germline mutation in the *RB1* gene: A study of 232 patients with hereditary and non hereditary retinoblastoma. *Hum Mol Genet* 1995;4:383-8.
36. Blanquet V, Turleau C, Gross SM, Goossens M, Besmond C. Identification of germline mutations in the *RB1* gene by denaturant gradient gel electrophoresis and polymerase chain reaction direct sequencing. *Hum Mol Genet* 1993;7:975-9.
37. Brichard B, De Bruycker JJ, De Potter P, Neven B, Vermylen C, Cornu G. Combined chemotherapy and local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:411-5.
38. Schouten van Meeteren AYN, Moll AC, Imhof SM, Veerman AJP. Chemotherapy for retinoblastoma: An expanding area of clinical research. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:328-38.
39. Hadjistilianou T, Mastrangelo D, De Francesco S, Mazzotta C. Conservative treatment in unilateral retinoblastoma: A preliminary report. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:439-41.