

Retinoblastoma

Retinoblastoma

J. Català-Mora, MG. Correa-Llano, N. Martín-Begué, M. Suñol, C. Restrepo, T. Sola,
G. Chantada

Resumen

El retinoblastoma es la principal neoplasia intraocular en la infancia, con una tasa de curación mayor del 90% en los países desarrollados. Presenta una incidencia de 1 entre 15.000 a 20.000 recién nacidos vivos. La mayoría de los casos se diagnostican antes de los dos años de vida, y casi su totalidad, antes de los cinco años.

Aproximadamente el 40% de los retinoblastomas son hereditarios, debido a una mutación en línea germinal del gen Rb situado en el cromosoma 13, en los cuales el compromiso ocular es bilateral, salvo un pequeño porcentaje de pacientes que presentan la enfermedad de forma unilateral. Mientras que el 60% de los casos son espontáneos, con la mutación bialélica en algunas células de la retina, presentando un compromiso unilateral.

El diagnóstico precoz mejora la supervivencia ocular y global de los pacientes. Los signos clínicos más frecuentes de su inicio son la leucocoria y el estrabismo; y, en estudios más avanzados, pueden presentar buftalmos, proptosis y compromiso extraocular. El diagnóstico definitivo se realiza mediante el examen oftalmológico del paciente, que evidencia la afectación retiniana y la extensión de la enfermedad intraocular. La ecografía ocular es de ayuda a la hora de detectar calcio intralesional y para caracterizar las lesiones intraoculares. El compromiso extraocular debe estudiarse en todos los pacientes mediante una resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central y de la órbita. El tratamiento se encuentra determinado por la edad del paciente, el compromiso de uno o ambos ojos y los estudios de extensión, pudiendo realizarse desde tratamientos locales hasta quimioterapia, administrada de forma sistémica o intraarterial, intravítreal o intracameral, seguidos de tratamientos locales de consolidación. La enucleación del ojo afecto es necesaria en pacientes con tumores avanzados o quimiorresistentes. El tratamiento con braquiterapia para consolidación es altamente efectivo en tumores de un diámetro y localización determinado. La radioterapia externa no debe utilizarse como primera elección, debido a las complicaciones a corto y largo plazo.

El seguimiento en los pacientes con retinoblastoma depende de la edad del paciente, la respuesta tumoral al tratamiento y el resultado de la mutación en línea germinal del gen Rb.

Resum

El retinoblastoma és la principal neoplàsia intraocular en la infància, amb una taxa de curació major a 90% en els països desenvolupats. Presenta una incidència d'1 entre 15.000 a 20.000 nadó vius. La majoria de casos es diagnostiquen abans dels dos anys de vida, i gairebé la seva totalitat abans dels cinc anys.

Aproximadament el 40% dels retinoblastomes són hereditaris, a causa d'una mutació en línia germinal del gen Rb situat al cromosoma 13, en els quals el compromís ocular és bilateral, excepte un petit percentatge de pacients que presenten la malaltia de forma unilateral. Mentre que el 60% són espontànies amb la mutació bialèlica en algunes cèl·lules de la retina, presentant compromís unilateral.

El diagnòstic precoç millora la supervivència ocular i global dels pacients. Els signes clínics més freqüents al debut són la leucocòria i l'estrabisme, presentant, en estadis més avançats buftalmos, proptosis i compromís extraocular. El diagnòstic definitiu es realitza mitjançant l'examen oftalmològic del pacient que evidencia l'affecció retiniana i l'extensió de la malaltia intraocular. L'ecografia ocular és d'ajuda a l'hora de detectar calci intralesional i per caracteritzar les lesions intraoculars. El compromís extraocular ha d'estudiar-se en tots els pacients mitjançant resonància magnètica nuclear de sistema nerviós central i òrbita.

El tractament es determina per l'edat del pacient, el compromís d'un o dos ulls i els estudis d'extensió, podent realitzar-se des de tractaments locals, fins quimioteràpia administrada de forma sistemàtica o intraarterial, intravítrica o intracamerular seguida de tractaments locals de consolidació. La enucleació de l'ull afecte és necessària en pacients amb tumors avançats o químicament resistentes. El tractament amb braquiteràpia per a consolidació és altament efectiu en tumors d'un diàmetre i localització determinat. La radioteràpia externa no s'ha d'utilitzar com a primera elecció per les complicacions a curt i llarg termini.

El seguiment en els pacients amb retinoblastoma depén de l'edat del pacient, la resposta tumoral al tractament i el resultat de la mutació en línia germinal del gen Rb.

Abstract

Retinoblastoma is the main intraocular neoplasia in childhood, with a cure rate higher than 90% in developed countries. It has an incidence of 1 between 15,000 to 20,000 newborns alive. Most cases are diagnosed before two years of age, and almost all before the age of five.

Approximately 40% of retinoblastomas are hereditary, due to a germline mutation of the Rb gene located on chromosome 13, in which ocular involvement is bilateral, except for a small percentage of patients who present the disease unilaterally. While 60% are sporadic with the biallelic mutation in some cells of the retina, presenting unilateral compromise. Early diagnosis improves the ocular and global survival of patients. The most common clinical signs at onset are leukocoria and strabismus, and might present in more advanced stages: buphthalmos, proptosis and extraocular involvement. The definitive diagnosis is made through the ophthalmological examination of the patient that evidences the retinal involvement and the extension of the intraocular disease. Ocular ultrasound is helpful in detecting intralesional calcium and in characterizing intraocular lesions. Extraocular involvement should be studied in all patients with magnetic resonance imaging of the central nervous system and orbit.

The treatment is determined by the age of the patient, the involvement of one or both eyes and the extension studies. Treatment ranges from local treatments to chemotherapy administered systemically or intraarterially, intravitreally or intracamerally followed by local consolidation treatment. Enucleation of the affected eye is necessary in patients with advanced or chemoresistant tumors. The treatment with brachytherapy for consolidation is highly effective in tumors of a certain diameter and location. External radiotherapy should not be used as the first choice because of short and long-term complications.

The follow-up in patients with retinoblastoma depends on the age of the patient, the tumor response to treatment and the result of the germline mutation of the Rb gene.

4.15. Retinoblastoma

Retinoblastoma

J. Català-Mora¹, MG. Correa-Llano², N. Martín-Begué³, M. Suñol⁴, C. Restrepo⁴, T. Sola⁵, G. Chantada^{2,6}

¹Servicio de Oftalmología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. ²Servicio de Oncología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. ³Servicio de Oftalmología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. ⁵Servicio de Radiología Vascular Intervencionista. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. ⁶Servicio de Oncología. Hospital JP Garrahan. Buenos Aires.

Correspondencia:

Jaume Català-Mora

E-mail: jcatalam@sjdhospitalbarcelona.org

Introducción

En 1597, Pawis describe por primera vez un tumor-hongo intraocular. En 1864, ya con la ayuda de un oftalmoscopio, Virchow lo denomina glioma de retina y, posteriormente, en 1891, Flexner lo llama neuroepitelioma, debido a la presencia de rosetas en el estudio anatomo-patológico¹. Por último, en el año 1926, la sociedad americana de oftalmología lo denomina retinoblastoma².

El retinoblastoma es el tumor primario ocular más frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia de 1 entre 15.000 y 20.000 recién nacidos vivos. De forma aproximada, el 95% de los casos se diagnostican antes de los cinco años de vida³.

En España, se diagnosticaron 816 casos de retinoblastoma desde el año 1980 hasta el año 2016, el 40,6% de ellos, antes del año de vida, y el 54,4%, entre el año y los cuatro años. Representa el 4% del total de casos de cáncer infantil en edades situadas entre 0 y 14 años, y el 11%, en los menores de un año. La tasa de curación del retinoblastoma es superior al 95%, con una supervivencia global en España del 98% a tres años. Cerca de un 70% de los pacientes se presenta con un retinoblastoma unilateral, y el 30% restante lo sufre en la forma bilateral⁴.

Este tumor es causado por la mutación de ambos alelos del gen RB1, situado en el cromosoma 13, el primer gen supresor tumoral

identificado, que fue posteriormente clonado, en 1986. Desde el punto de vista clínico, puede presentarse en dos formas: hereditaria o esporádica.

El *retinoblastoma hereditario*, diagnosticado de manera habitual a los 12 meses de vida, implica la adquisición de una mutación en uno de los alelos del gen RB1, por la vía germinal y otra mutación en el alelo restante, adquirida a través de mutaciones somáticas, en las células de la retina.

En estos casos, el 90% de los pacientes presentan un compromiso bilateral y tumores múltiples. El 10% restante presenta afectación unilateral^{5,6}. Estas personas, además, presentan mayor riesgo de afectación de la glándula pineal (un retinoblastoma trilateral), y los más frecuentes son los pinealoblastomas^{7,8}. Dicha afectación puede ser asintomática y, aproximadamente en el 60% de los casos, se diagnostican dentro del primer año del diagnóstico del retinoblastoma⁹⁻¹². Por otra parte, se ha demostrado que la radioterapia externa aumenta su riesgo¹².

Se calcula que el riesgo de segundos tumores, en pacientes que tengan una mutación en línea germinal del gen Rb, se sitúa en unos porcentajes que van desde un 8,4% a los 18 años hasta un 36% a los 50 años. Pueden asociarse o no al tratamiento recibido, ya sea quimio o radioterapia¹³.

Las neoplasias asociadas con más frecuencia entre los 15 y 17 años de vida son los sarcomas de partes blandas, los osteosarcomas, los melanomas, los tumores de la cavidad nasal, los de la órbita y los del sistema nervioso central¹⁴⁻¹⁶. Las leucemias mieloides secundarias se presentan en la mayoría de los casos entre 3 y 5 años después de la exposición a la quimioterapia¹⁷. En la edad adulta, existe un aumento de riesgo a sufrir tumores epiteliales, como el cáncer de pulmón, de vejiga y de mama^{4,18}.

Hasta un 1% de los retinoblastomas no presentan mutaciones en el gen Rb, sino una amplificación somática del gen MYCN. Suelen ser tumores unilaterales y de comportamiento más agresivo de forma local¹⁹.

El retinoblastoma no hereditario se diagnostica, por lo general, de forma más tardía, con una media de edad de 24 meses de vida, y se produce por la mutación esporádica de ambos alelos del gen Rb1 en algunas células retinianas. Es siempre unilateral y, de manera habitual, único³.

Características clínicas

El signo clínico más frecuente es la leucocoria, un reflejo blanquecino en el área pupilar, seguida por el estrabismo sensorial, tanto convergente como divergente, secundario a la pérdida de la visión central. Los tumores intraoculares más avanzados pueden producir la heterocromía del iris, un hipema espontáneo, glaucoma, dolor, buftalmos, pseudohipopion o implantes tumorales en el iris y celulitis orbitaria.

A medida que el tumor progresiona, los pacientes pueden presentar una enfermedad orbital o metastásica³. Las metástasis pueden ser ganglionares, suelen localizarse en los ganglios linfáticos preauriculares y laterocervicales, en el sistema nervioso central o, de forma sistémica, con mayor frecuencia ósea, en la médula ósea y en el hígado⁴ (Figuras 1-3).

Diagnóstico

La oftalmoscopia indirecta es la técnica de elección para el diagnóstico del retinoblastoma: un tumor de aspecto blanquecino que suele localizarse en el polo posterior. El resto de las pruebas complementarias ayudarán a descartar una afectación extraocular, a detectar calcificaciones intratumorales (muy útil en los casos de duda diagnóstica) y en el seguimiento después del tratamiento²⁰.



Figura 1. Leucocoria y endotropía del ojo izquierdo, en un paciente con retinoblastoma unilateral.

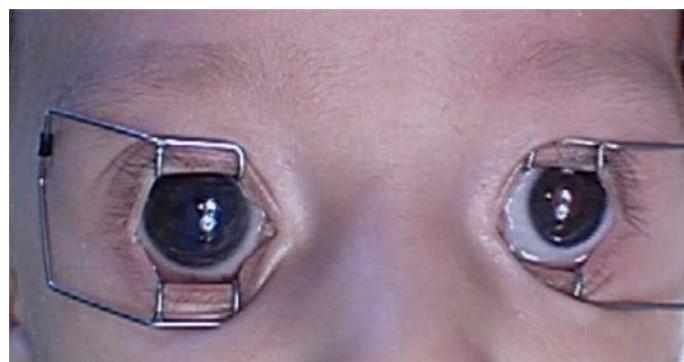


Figura 2. Buftalmos del ojo derecho, en un paciente afecto de retinoblastoma.



Figura 3. Exoftalmos con edema palpebral y quemosis conjuntival del ojo izquierdo, en un paciente afecto de retinoblastoma.

La exploración del fondo de ojo debe realizarse con las pupilas dilatadas y bajo sedación, en el quirófano, pues como los pacientes son niños pequeños, no colaboran para una correcta exploración de la periferia de la retina. Es aconsejable obtener retinografías para un correcto seguimiento y realizar una evaluación de la respuesta al tratamiento (Figura 4).

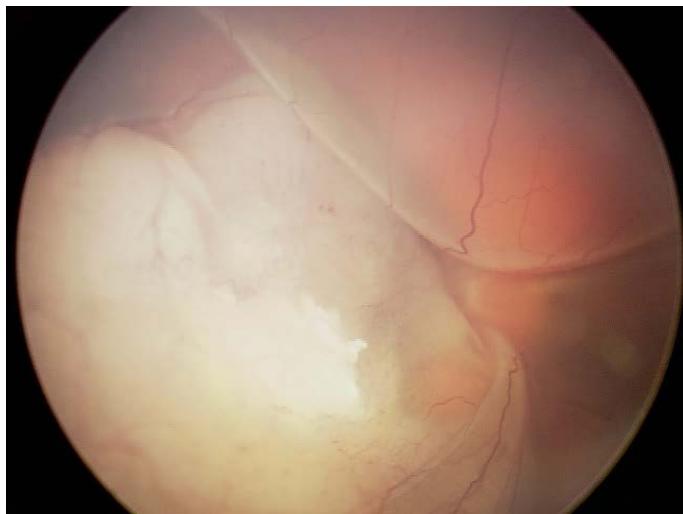


Figura 4. Retinoblastoma nasal en el ojo izquierdo, asociado a un desprendimiento exudativo de retina total.



Figura 5. Ecografía ocular. Se observa una gran masa intraocular que ocupa prácticamente toda la cavidad vítreo, con zonas hiperecogénicas intratumorales que corresponden a las calcificaciones.

La ecografía ocular es una prueba de imagen inocua y fácil de realizar en niños. Es la técnica de imagen más sensible para detectar calcificaciones intraoculares, un signo muy específico del retinoblastoma, aunque no patognomónico, y también permite medir el tamaño tumoral²¹ (Figura 5).

La resonancia magnética (RM) cerebral y orbitaria permite valorar la extensión del tumor a la órbita y el nervio óptico, y descartar un retinoblastoma trilateral. En la actualidad, es la técnica de elección para estudiar la extensión extraocular del tumor, dado que es muy sensible para valorar la infiltración del nervio óptico y no emite radiaciones ionizantes. De todas formas, la normalidad radiológica del nervio óptico no excluye la invasión histológica, esto solo se puede demostrar cuando se enuclea el globo ocular²² (Figura 6).

La determinación enzimática en el humor acuoso, principalmente de lactato deshidrogenasa (LDH), solo está indicada en el caso

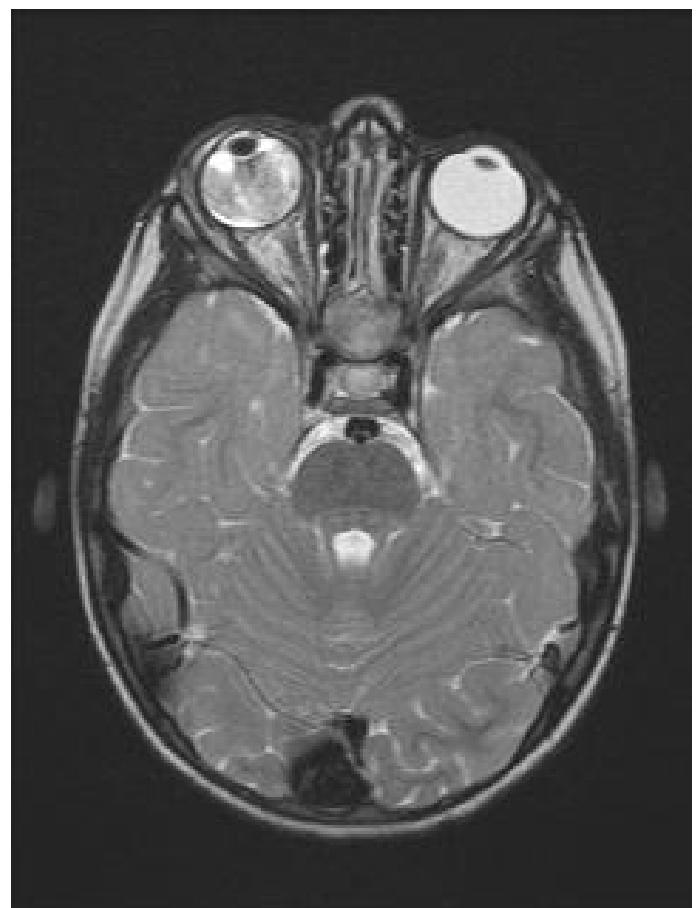


Figura 6. Resonancia magnética potenciada en T2. Se aprecia una masa hipointensa que ocupa prácticamente la totalidad de la cavidad vítreo del ojo derecho. No se observa afectación orbital ni cerebral, ni infiltración del nervio óptico.

de tener duda diagnóstica. Aunque no es patognomónico, un cociente entre la LDH en el humor acuoso y el suero mayor de 1,5 o 2 sería sugestivo de retinoblastoma²³.

Solo se recurre al estudio del humor acuoso cuando el retinoblastoma se presenta simulando una endoftalmitis o una uveítis, como ocurre en el retinoblastoma infiltrante difuso, y la toma de la muestra debe ser realizada mediante técnicas para evitar la diseminación tumoral (Vídeo 1).

La biopsia vítreo está contraindicada, debido al riesgo de diseminar el tumor a través del lugar de la punción escleroconjuntival y empeorar el pronóstico vital del paciente. Si tuviera que plantearse, debería realizarse por vía anterior (por la córnea periférica, el iris periférico, la zónula, el tumor), y solo en aquellos casos en los que sea imposible llegar al diagnóstico con métodos no invasivos^{24,25}.

Una vez confirmado el diagnóstico, se obtiene sangre del paciente y de los padres, y se realiza un estudio genético para investigar el gen RB1 y poder establecer si el retinoblastoma es germinal o somático, dado que esto permitirá ofrecer un consejo genético y establecer la pauta de seguimiento del ojo contralateral en los casos unilaterales, así como la necesidad de realizar un seguimiento a los hermanos del paciente.

El aspirado de la médula ósea, la punción lumbar y la gammagrafía ósea son pruebas para el estudio de la extensión extraocular. Las metástasis en el retinoblastoma son tardías e improbables, si el tumor es intraocular en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, el estudio de extensión solo se realiza cuando el retinoblastoma se

diagnostica en un estadio muy avanzado, con extensión fuera del globo ocular, o si el estudio anatopatológico realizado después de la enucleación detecta un tumor residual microscópico en el nervio óptico^{21,26}.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se realiza principalmente con aquellas patologías que producen leucocoria (Tablas 1 y 2)^{20,27}.

Vascularización fetal persistente

Es una persistencia y proliferación del tejido mesodérmico fibrovascular, debido a un fallo en la regresión del sistema vascular hialoideo primitivo. La leucocoria es congénita y, en su mayoría, unilateral (en el 90% de los casos). El ojo afecto suele ser microftálmico, con procesos ciliares prominentes y traccionados.

El diagnóstico se realizará con una ecografía, donde se observa una masa retrocristaliniana y una persistencia del sistema hialoideo, pero no se aprecia ninguna lesión en la retina (Figura 7)²⁸.

Enfermedad de Coats

Es una alteración del desarrollo de la vascularización de la retina idiopática y no hereditaria, que se caracteriza por telangiectasias retinianas en la retina periférica y una exudación en el polo posterior. Suele presentarse en niños varones, entre los 4 y 10 años de edad, y por lo general, de forma unilateral (en más del 75% de los casos).

La detección de las anomalías de la vascularización en la retina periférica, sobre todo temporal, con una oftalmoscopia indirecta o en la angiografía fluoresceínica, confirma el diagnóstico. La ecografía será de utilidad en los casos de desprendimiento de retina seroso bulloso, para descartar lesiones retinianas (Figura 8)²⁹.

Toxocariasis

Es una infección retiniana por el *Toxocara canis*, cuyo huésped habitual son los cachorros de perros. Suele presentarse en niños con edades entre 4 y 10 años que han estado en contacto con estos animales, y tiene un cuadro unilateral en un 90% de los casos. Se puede presentar en forma de un granuloma en el polo posterior, en la retina periférica o como una endoftalmitis. El diagnóstico



Vídeo 1. Muestra de la cámara anterior en un paciente con ojo único y sospecha de invasión de la cámara anterior por células malignas. Este procedimiento se realiza solo en casos muy seleccionados, y bajo consentimiento especial de los padres y autorización del comité ético. En este caso se realiza una quimioterapia intracamerular y quimioterapia intravítreas.

Tumores	<ul style="list-style-type: none"> • Retinoblastoma • Astrocytoma retiniano • Hemangioma coroideo • Hemangioma capilar retiniano • Medullopitelioma y glioneuroma • Tumores metastásicos. Infiltración leucémica • Otros tumores
Patología vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Retinopatía del prematuro, estadio 4 y 5 • Enfermedad de Coats • Incontinencia pigmentaria • Vitreoretinopatía exudativa familiar
Anomalías del desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> • Vascularización fetal persistente • Pliegues falciformes congénitos • Restos hialoideos retrocristalinianos • Desprendimiento congénito de una retina displásica (trisomía 13, enfermedad de Norrie y otros síndromes) • Colobomas coriorretinianos • Coloboma papilar. Anomalía de <i>Morning Glory</i> • Persistencia de fibras de mielina • Catarata
Inflamaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Toxocariasis • Toxoplasmosis • Endoftalmitis metastásicas • Retinitis (citomegalovirus, herpes) • Uveítis intermedia • Vitritis
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Retinosquisis juvenil • Desprendimiento de retina • Hemorragia vítreo organizada

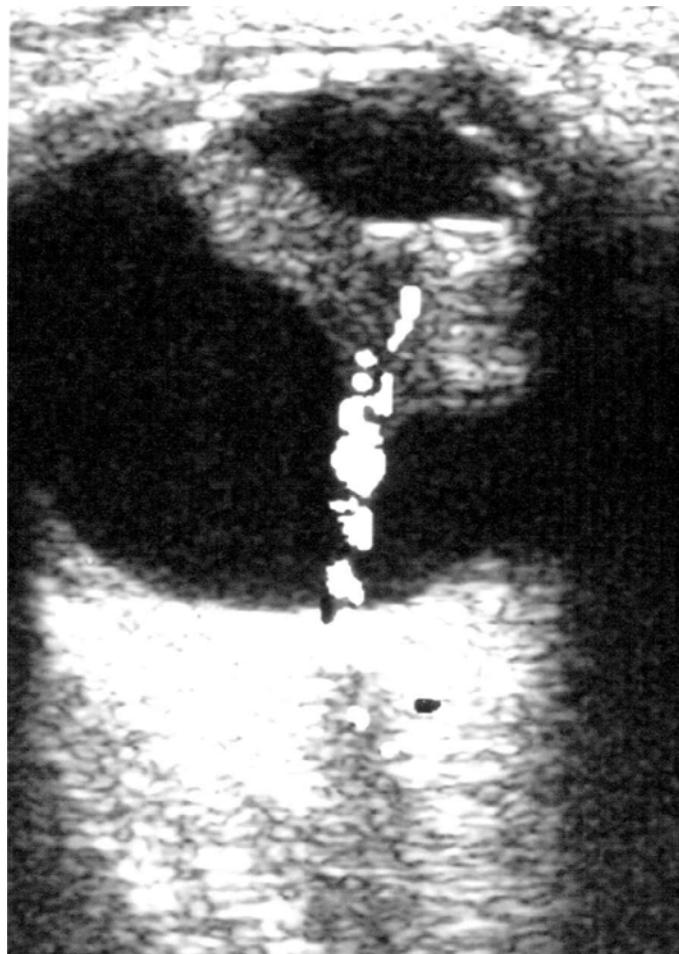


Figura 7. Ecografía ocular. Se aprecia una masa retrocristaliniana, con persistencia del sistema hialoideo, en un paciente afecto de vascularización fetal persistente.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la leucocoria en la infancia.

	RB	VFP	TOXOCARIASIS	ENF COATS	ROP 4 y 5
Antecedentes	Familiar 10%	---	Contacto con perros	---	Prematuridad
Edad	1-2 años	Congénito	2-7 años	4-10 años	3-6 meses
Bilateral	25-35%	10%	10%	<25%	100% (asimétrico)
Sexo	---	---	---	90% V	---
Otras características	Calcificación precoz	Microftalmia Procesos ciliares traccionados	Inflamación vítreo	Anomalías vasculares periféricas	Procesos ciliares traccionados
Exploraciones complementarias	ECO	ECO	ELISA	AGF, ECO	ECO

AGF: angiografía fluoresceína; ECO: ecografía ocular; RB: retinoblastoma; VFP: vascularización fetal persistente; ROP: retinopatía del prematuro; V: varón.

Tabla 2. Características que permiten diferenciar las principales causas de leucocoria.



Figura 8. Desprendimiento exudativo del ojo izquierdo, en un paciente afectado por la enfermedad de Coats.

se realiza detectando IgG anti-toxocara en suero con técnica de ELISA indirecta³⁰.

Astrocitoma retiniano

El tumor retiniano que más dudas diagnósticas plantea con un retinoblastoma incipiente es el *astrocitoma retiniano*, dado que ambas lesiones tienen una coloración blanquecina y pueden calcificar de forma precoz. El retinoblastoma, en fases iniciales, y el astrocitoma retiniano no producen leucocoria, y el diagnóstico se determina a través de la oftalmoscopia indirecta.

Para diferenciar ambas entidades, la única posibilidad es la realización de retinografías y controles seriados frecuentes, cada 2 o 3 semanas, dado que el retinoblastoma es un tumor maligno y crecerá, mientras que el astrocitoma retiniano es un tumor benigno y no crece, o lo hace muy lentamente. Sería útil realizar una exploración sistémica y una resonancia cerebral para descartar estígmas de una esclerosis tuberosa. Los astrocitomas retinianos suelen presentarse en el contexto de esta enfermedad (Figura 9)³¹.

La edad de presentación del retinoblastoma se sitúa entre los 12 y los 18 meses, condiciona a que los pacientes no refieran ninguna sintomatología, y sea la leucocoria su principal forma de presentación. Es primordial que el pediatra conozca la importancia de valorar el reflejo rojo pupilar a todos los niños en las diferentes revisiones rutinarias que realiza durante los primeros años de vida del niño para diagnosticar este tumor en estadios iniciales.

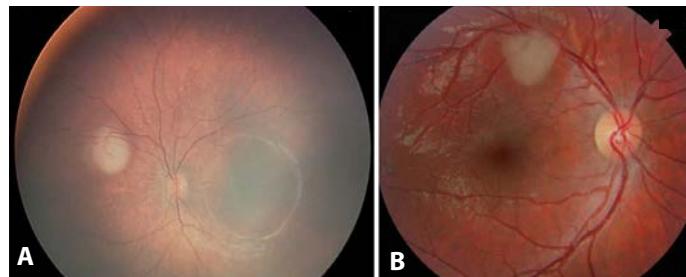


Figura 9. (A) Retinoblastoma. Tumor bien delimitado, elevado, de color blanquecino, situado en la arcada nasal superior del ojo izquierdo. (B) Astrocytoma retiniano. Tumor bien delimitado, de color blanquecino, localizado en la arcada temporal superior del ojo derecho.

Clasificación

La clasificación del retinoblastoma se ha modificado, junto con la evolución de los tratamientos administrados, intentando llegar a la mejor elección para preservar la vida, la visión y la estética. Se trata de una clasificación ideal que se determina por dos componentes: los grupos (el pronóstico del globo ocular) y la agrupación por estadios (la supervivencia global)³².

La primera clasificación, de Reese-Ellsworth, se desarrolla en la década de 1960, cuando la única opción del tratamiento conservador era la radioterapia externa. Los tumores grandes, multifocales o periféricos se asociaban a un peor pronóstico. Términos tales como favorables, dudosos y desfavorables, utilizados en este sistema de estratificación, se refieren a la probabilidad de que el tumor responda de forma eficaz al tratamiento radioterápico mientras se preserva el ojo afectado³³.

En la actualidad, en la mayoría de los centros, se ha abandonado el uso de la radioterapia externa convencional, debido a las secuelas estéticas y al aumento de la incidencia de segundos tumores^{34,35}.

A partir de 1990, se inició el tratamiento con quimioterapia para la reducción sistémica y la posterior consolidación con tratamientos locales (termoterapia y crioterapia), en pacientes con diagnóstico de retinoblastoma³⁶. En el año 2003, se propone la clasificación internacional de retinoblastoma para los tumores intraoculares de reciente diagnóstico (no tratados previamente) (Tabla 3). Se basa en la extensión de la diseminación tumoral dentro de la cavidad vítreo y en el espacio subretiniano, y permite predecir el éxito del tratamiento después de la quimioterapia intravenosa. Dicha clasificación se divide en grupos desde la A hasta la E, según la tasa de respuesta a la quimioterapia sistémica³⁷, posteriormente fue ligeramente modificada por Shields *et al.*³⁸.

Clasificación ABC	Reese-Ellsworth correspondiente
Grupo A	
- Tumor ≤3mm	Ia
- Tumor ≥2DD (3 mm) de la fóvea y ≥1DD (1,5 mm) del nervio óptico	Ib
- Ausencia de siembras vítreas y subretinianas	IIIa
- Ausencia DR	IVb
Grupo B	
- Tumor ≥3mm	Ia, Ib
- Tumores en la zona macular o nervio óptico.	IIa, IIb
- Líquido subretiniano ≤5mm de la base del tumor	IIIa, IIIb
- Ausencia de siembras vítreas y subretinianas	IVa, IVb
Grupo C	
- Siembras vítreas o subretinianas finas localizadas	IVa, IVb
- DR ≤1 cuadrante	Va, Vb
Grupo D	
- Siembras vítreas o subretinianas difusas y/o masivas	IVa, IVb
- DR >1 cuadrante	Va, Vb
Grupo E	
Presencia de uno o más de los siguientes:	IVa, IVb Va, Vb
- Glaucoma neovascular	
- Hemorragia intraocular masiva	
- Celulitis orbitaria aséptica	
- Tumor anterior a la hialoides anterior	
- Tumor en contacto con el cristalino	
- Retinoblastoma infiltrante difuso	
- Ptosis bulbi o preptisis bulbi	

DD: diámetro del disco ópico. DR: desprendimiento de retina.

Tabla 3. Clasificación internacional para el retinoblastoma intraocular y su correspondencia con la de Reese-Ellsworth.

En el año 2006, Chantada *et al.* establecen un sistema de estadiificación internacional (IRSS) (Tabla 4) que incorpora cinco estadios e incluye la enfermedad extraocular para el pronóstico de la supervivencia global, basado en la información clínica, en las imágenes, en los estudios de extensión y en la histopatología³⁹.

A partir del año 2017, se crea una nueva clasificación internacional que sigue el esquema TNM (T de Tumor primario; N de Ganglios

linfáticos regionales y M de Metástasis) (Tabla 5). Dicho esquema unifica de forma más detallada el grupo tumoral intraocular, el compromiso extraocular y añade en una clasificación, por primera vez, el factor de la herencia. Esta es la clasificación que comienza a utilizarse en la mayoría de los centros⁴⁰ (Figuras 10-15).

- Estadio 0: Pacientes no enucleados
- Estadio 1: Pacientes enucleados con tumores completamente resecados
- Estadio 2: Pacientes enucleados con residuo microscópico
- Estadio 3: Enfermedad regional
- Estadio 4: Enfermedad metastásica: (a) sin compromiso del sistema nervioso central (SNC); (b) con compromiso del SNC

Tabla 4. Sistema internacional para la estadificación del retinoblastoma.

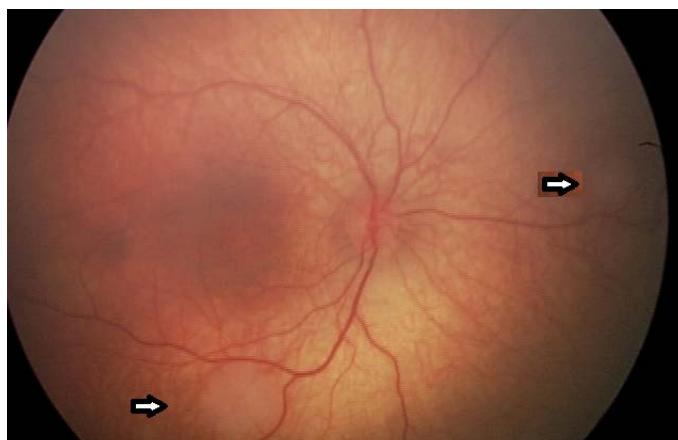


Figura 10. Estadio A de la clasificación ABC: dos tumores pequeños (véanse las flechas) respetando la mácula y el nervio óptico, correspondiente a cT1a.

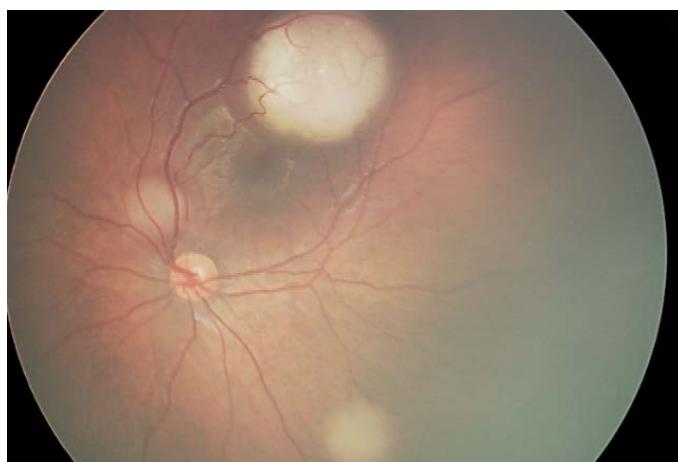


Figura 11. Grupo B de la clasificación ABC: tres tumores de diferentes tamaños, localizados cerca del nervio óptico y de la mácula, correspondiente a cT1b.

Tumor Primario (T)

- **TX:** No se puede detectar el tumor primario
- **T0:** No hay evidencia de tumor primario
- **cT1:** Tumores intrarretinianos con fluido subretiniano ≤5 mm desde la base de cualquier tumor
 - **cT1a:** Tumores ≤3 mm y alejados más de 1,5 mm del nervio óptico y fóvea
 - **cT1b:** Tumores >3 mm o a menos de 1,5 mm del nervio óptico o fóvea
- **cT2:** Tumor intraocular con desprendimiento de retina, o siembras vítreas o subretinianas
 - **cT2a:** Fluido subretiniano >5 mm desde la base de cualquier tumor
 - **cT2b:** Siembras vítreas y/o subretinianas
- **cT3:** Tumores intraoculares avanzados
 - **cT3a:** Ptosis o preptisis bulbi
 - **cT3b:** Invación tumoral de coroides, pars plana, cuerpo ciliar, cristalino, zonula, iris o cámara anterior
 - **cT3c:** Aumento de la presión intraocular con neovascularización y/o buftalmos
 - **cT3d:** Hipema y/o hemorragia vítreas masiva
 - **cT3e:** Celulitis orbitaria aséptica
- **cT4:** Tumor extraocular con afectación orbitaria, incluyendo el nervio óptico
 - **cT4a:** Evidencia radiológica de afectación retrobulbar o engrosamiento del nervio óptico o afectación del tejido orbitario
 - **cT4b:** Tumor extraocular clínicamente evidente, con proptosis y/o masa orbitaria

Ganglios linfáticos regionales (N)

- **cNX:** Ganglios linfáticos regionales no valorados
- **cN0:** Ausencia de afectación de ganglios regionales
- **cN1:** Ganglios linfáticos regionales afectos (preauriculares, cervicales, submandibulares)

Metástasis (M)

- **cM0:** Ausencia de metástasis
- **cM1:** Metástasis a distancia sin confirmación histológica
- **cM1a:** Tumor (o tumores) que afecta cualquier tejido (por ejemplo, médula ósea, hígado) clínica o radiológicamente
- **cM1b:** Tumor que afecta el sistema nervioso central en imágenes radiológicas (exceptuando el retinoblastoma trilateral)

Definición del factor hereditario (H)

- **HX:** Mutación constitucional del gen RB1 desconocida o con evidencia insuficiente
- **H0:** Alelos RB1 normales en sangre, estudiados mediante métodos de alta sensibilidad
- **H1:** Retinoblastoma bilateral, cualquier retinoblastoma con tumor intracranial neuroectodérmico primario (como el retinoblastoma trilateral), paciente con una historia familiar de retinoblastoma o mutación constitucional del gen RB1

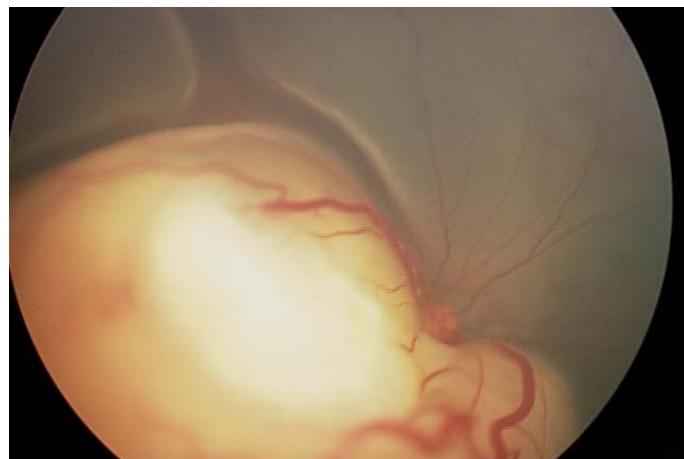


Figura 12. Grupo C de la clasificación ABC:tumor con desprendimiento de retina >5 mm, correspondiente a cT2a.

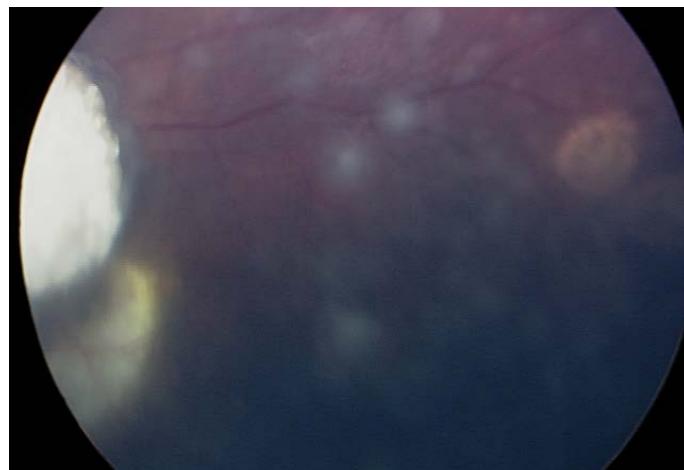


Figura 13. Grupo D de la clasificación ABC:tumor con siembras vítreas a distancia, correspondiente a cT2b.

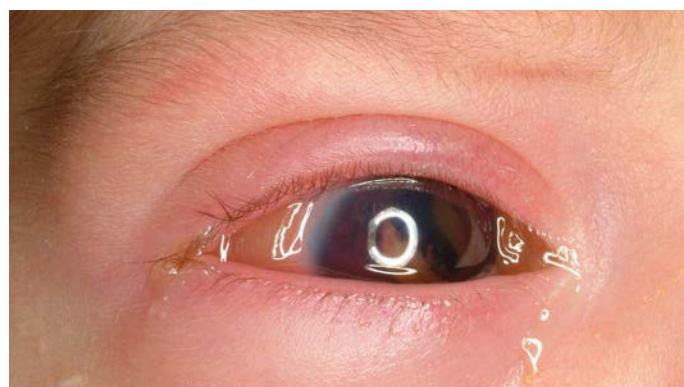


Figura 14. Grupo E de la clasificación ABC:tumor con celulitis orbitaria aséptica, correspondiente a cT3e.

Tabla 5. Sistema de clasificación internacional TNMH 2017 para el retinoblastoma.



Figura 15. Tumor extraocular con proptosis clínica y confirmación radiológica, correspondiente a cT4b.



Figura 16. Pequeña incisión del globo ocular para la obtención de una muestra en fresco del tumor.

de unas guías para el examen y evaluación de los ojos enucleados por retinoblastoma que sean lo más estandarizadas posibles⁴².

Estudio macroscópico

En el procesamiento macroscópico del ojo enucleado por retinoblastoma, se debe realizar, en primer lugar, un corte en la esclera, mediante una pequeña ventana, lo más pronto posible después de la cirugía, para poder tomar una muestra en fresco del tumor (Figura 16). Acto seguido, se realizará su fijación en formol entre 24 y 48 horas. Una vez fijado, se procederá a la sección del globo ocular, que se incluye en cuatro bloques⁴².

- Un primer bloque corresponde a un corte perpendicular del margen del nervio óptico.
- Un segundo bloque corresponde a una sección central a través de la pupila y el nervio óptico (Figura 17), y debe incluir el nervio óptico, el tumor y la cámara anterior.
- Posteriormente, hay dos bloques más que incluyen las calotas superior e inferior o medial y temporal, dependiendo del eje de corte del globo ocular⁴².

El retinoblastoma puede presentar diversos patrones de crecimiento:

- La forma de *crecimiento endofítico* crece desde la retina hacia la cavidad vítreo. Por lo general, aumenta su tamaño como una masa única o, en raras ocasiones, múltiple, y de forma macroscópica muestra una coloración blanquecina o rosada, de aspecto lobulado, irregular. En la tumoración se pueden identificar zonas de necrosis y calcificaciones. El tumor puede desprender siembras vítreas, que son pequeñas masas esferoides de tumor dentro de la cavidad vítreo (Figura 18), y pueden implantarse en diferentes zonas de la retina.

Anatomía patológica del retinoblastoma

El informe anatopatológico de una enucleación por retinoblastoma tiene como finalidad proporcionar la información histológica necesaria para un correcto manejo clínico del paciente, adaptado al riesgo histopatológico que permita establecer el pronóstico de la enfermedad. Para ello, es imprescindible un estudio exhaustivo macroscópico y microscópico de la pieza quirúrgica de enucleación. Por otra parte, es necesario el trabajo conjunto de un grupo multidisciplinar entre el oncólogo, el oftalmólogo y el patólogo, para asegurar un diagnóstico preciso y brindar un tratamiento que sea lo más individualizado posible para el paciente.

El retinoblastoma puede presentarse como tumor unilateral o bilateral, siendo las formas unilaterales las más frecuentes⁴¹. El pronóstico vital del retinoblastoma es excelente, siempre que el tumor esté localizado en el globo ocular.

Desde el punto de vista anatopatológico, el *International Retinoblastoma Staging Working Group* ha llegado a un consenso en el modo de procesar y valorar las piezas quirúrgicas del retinoblastoma. Así, se han definido y actualizado los criterios histopatológicos de la invasión de la coroides (focal y masiva) y del nervio óptico (prelaminar, intralaminar y postlaminar). Su finalidad es disponer



Figura 17. Sección transversal a través de la pupila y el nervio óptico.

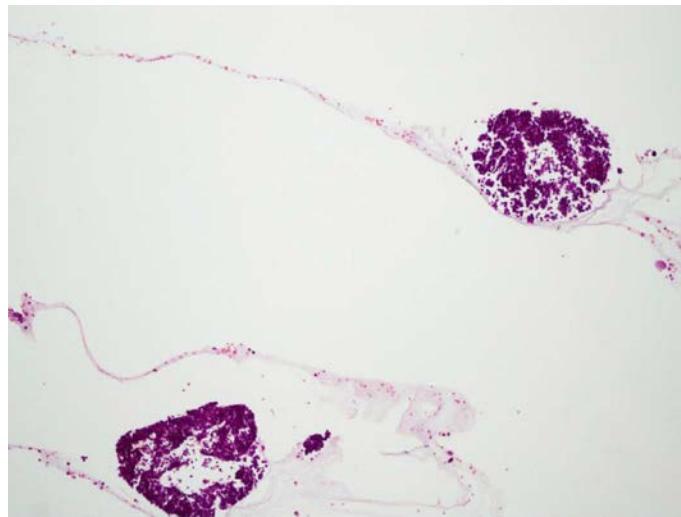


Figura 18. Siembras vítreas.

- En la forma de *crecimiento exofítico*, el tumor crece desde la retina hacia el espacio subretiniano; con posterioridad, se extiende hacia la coroides⁴³, y produce un desprendimiento total de la retina.
- Los tumores con patrón de *crecimiento mixto*, endofítico y exofítico, presentan un crecimiento hacia la cavidad vítreo y hacia el espacio subretiniano, y es la forma más frecuente de presentación.

- En muy raras ocasiones se puede observar también un patrón de crecimiento tumoral que se extiende por toda la retina, lo que provoca su engrosamiento difuso, a lo cual se le denomina patrón de *crecimiento difuso*⁴³.

Estudio microscópico

El retinoblastoma está constituido por células embrionarias de núcleo basófilo y escaso citoplasma que muestran abundantes figuras de mitosis (debido a su rápida replicación celular) y que adoptan un patrón de crecimiento angiocéntrico (Figura 19). Las células del retinoblastoma expresan marcadores neurales, como la sinaptofisina (Figura 20) y la enolasa neuronal específica.

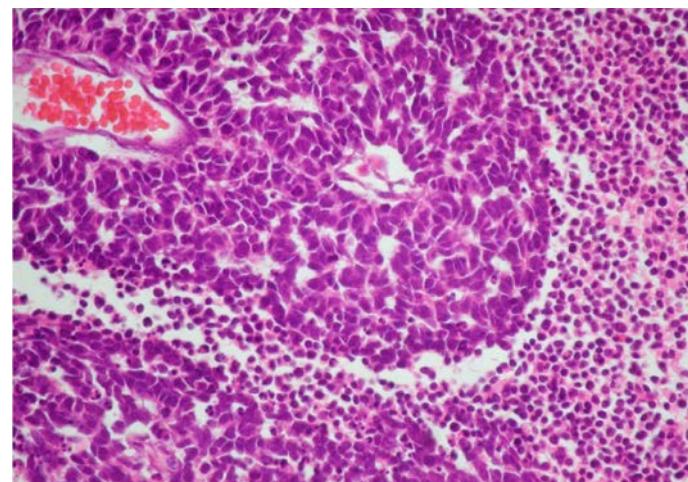


Figura 19. Células tumorales con un patrón de crecimiento angiocéntrico.

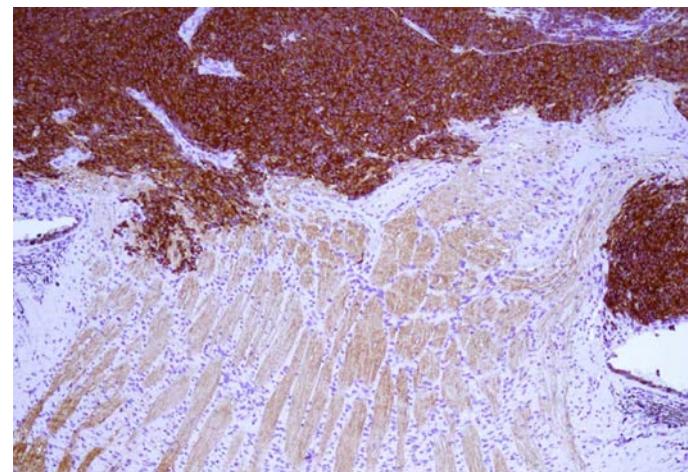


Figura 20. Positividad inmunohistoquímica para sinaptofisina en las células tumorales, infiltrando la porción intralaminar del nervio óptico.

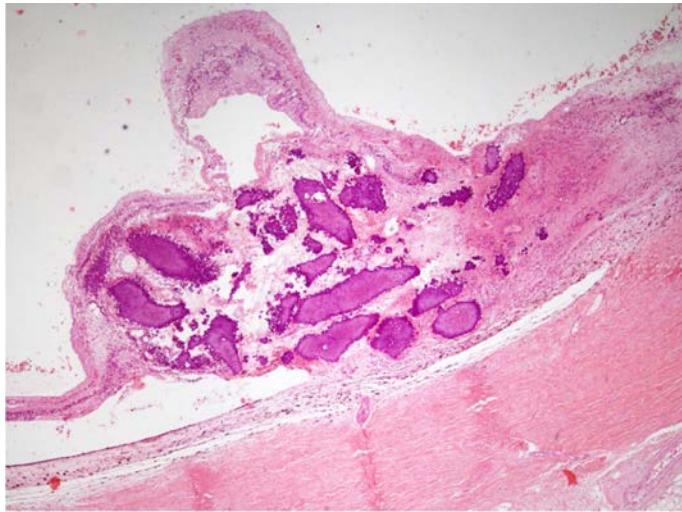


Figura 21. Retinoblastoma postratamiento con múltiples calcificaciones y fibrosis.

A medida que el tumor crece y excede el riego sanguíneo de los vasos neoformados, se encuentran zonas variables de necrosis tumoral que, por lo general, se acompañan de calcificaciones distróficas (Figura 21). Estas últimas son más notorias en tumores que han recibido tratamiento quimioterapéutico previo, junto con las áreas de fibrosis y gliosis variables⁴⁴.

El grado de diferenciación del retinoblastoma se establece en función de la cantidad de rosetas que presente el tumor. Así, aquellos tumores en los cuales las rosetas superan el 70% del total del tumor, serán clasificados como bien diferenciados, y aquellos con menos del 5% serán tumores indiferenciados. Los que se ubiquen en medio de estas cifras se considerarán moderadamente diferenciados.

Las rosetas de *Flexner-Wintersteiner* están formadas por células cuboideas, con proyecciones citoplasmáticas, alineadas hacia una luz central, que correspondería a una imitación, por parte del tumor, del espacio subretiniano⁴⁴. Esta luz contiene material PAS positivo diastasa resistente (Figura 22). De manera muy ocasional, se pueden identificar las llamadas *fleurettes* que indican un grado más avanzado de diferenciación hacia los fotorreceptores (Figura 23). Estas células más diferenciadas muestran un abundante citoplasma, un núcleo de pequeño tamaño y presentan una escasa actividad mitótica.

Los tumores constituidos por entero por estas *fleurettes* son los denominados retinocitomas. También podemos encontrar rosetas de *Homer-Wright* en retinoblastomas, con cualquier grado de

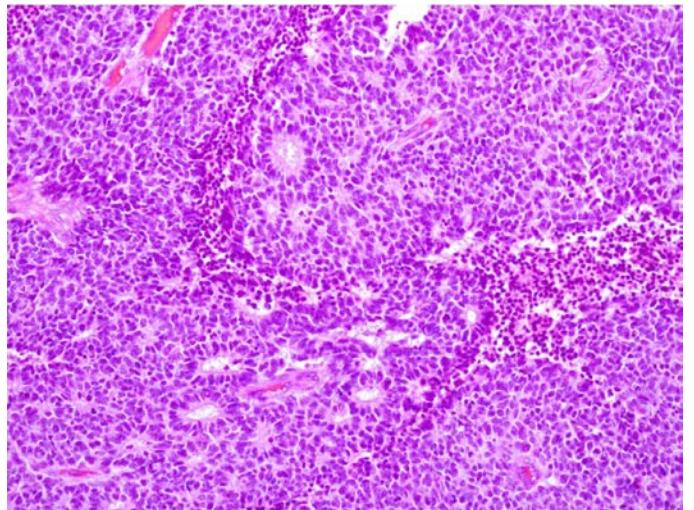


Figura 22. Rosetas de Flexner-Wintersteiner en un retinoblastoma bien diferenciado.

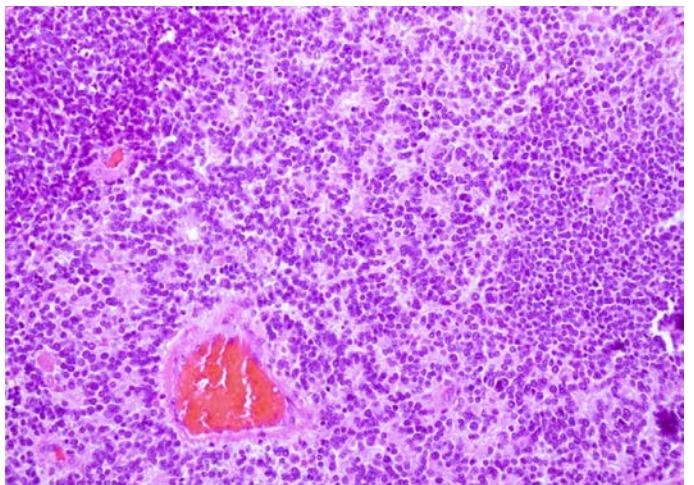


Figura 23. Retinoblastoma bien diferenciado que presenta áreas de diferenciación hacia los fotorreceptores, denominadas *fleurettes*.

diferenciación, puesto que no son específicas de esta neoplasia y pueden hallarse en otros tumores de origen neuroectodérmico. Estas últimas se parecen a las rosetas de *Flexner-Wintersteiner*, con prolongaciones fibrilares en el centro, pero sin luz central⁴¹.

Desde el punto de vista molecular, recientemente se ha descrito que el 1% de los retinoblastomas se originan como consecuencia de la amplificación del gen *NMYC*, sin alteración del gen *RB1*⁴⁵.

Desde el punto de vista histológico, estos casos se caracterizan por presentar un patrón celular laxo, constituido por células de núcleo redondo y múltiples核olos prominentes^{19,46}.

Criterios histológicos de riesgo de metástasis

Desde el punto de vista histopatológico, se han definido unos factores de alto riesgo de metástasis en el retinoblastoma. Clásicamente se definían como criterios de mal pronóstico la invasión del nervio óptico, con ocupación del margen quirúrgico o sin ella, la invasión focal o masiva de la coroides, la invasión de la cámara anterior o la de la esclerótica. Con el tiempo, estos factores de riesgo se han ido modificando y, en consecuencia, ha cambiado el tratamiento indicado²⁶.

En la actualidad, la infiltración del nervio óptico solo se considera un factor de alto riesgo si es posterior a la lámina cribosa. El pronóstico empeora ya que, en estos casos, las células pueden pasar al espacio subaracnideo y extenderse al sistema nervioso central.

En la actualidad, nuestro grupo interdisciplinario en retinoblastoma considera factores histopatológicos de alto riesgo los siguientes:

- Invasión retrolaminar al nervio óptico, con línea de sección libre (pT3b).
- Invasión intraescleral (pT3c-pT3d).
- Tumor en la línea de sección del nervio óptico (Figura 24) (pT4)²⁶.

Informe anatomopatológico

Desde el punto de vista anatomopatológico, cuando se analiza la pieza quirúrgica, se deben tener en cuenta diferentes variables con el fin de emitir un informe lo más estandarizado posible. Los datos histológicos que deberían ser imprescindibles en un informe anatomopatológico de una pieza de enucleación por retinoblastoma, según las guías del *College of American Pathologists*, son los siguientes:

- Proceso quirúrgico y lateralidad: enucleación, ojo de-recho e izquierdo.
- Localización tumoral.
- Tamaño tumoral.
- Estructuras invadidas: córnea, cámara anterior, iris, ángulo, cristalino, cuerpo ciliar, vítreo, retina, espacio subretiniano, nervio óptico (preliminar, intralaminar, postlaminar), invasión de coroides focal o masiva, esclera y órbita.

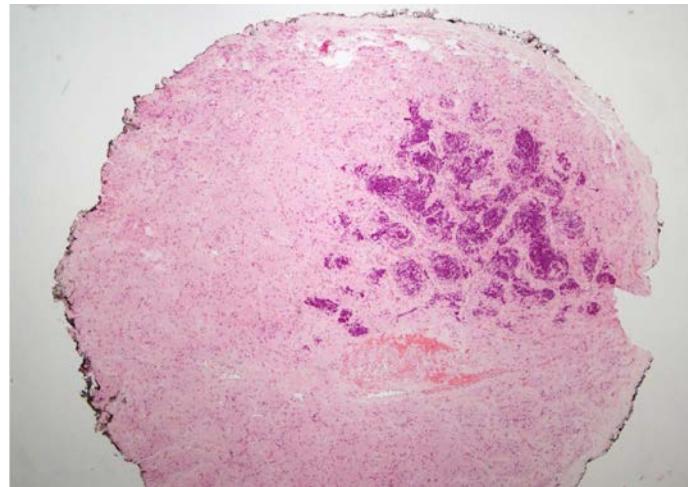


Figura 24. Borde de resección del nervio óptico positivo para células malignas (zonas en color morado).

- Patrón de crecimiento tumoral: difuso, endofítico, exofítico, combinado (endofítico y exofítico) o indeterminado.
- Grado de diferenciación: bien diferenciado, moderadamente diferenciado o indiferenciado.
- Margen quirúrgico del nervio óptico⁴⁶.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del retinoblastoma básicamente se realiza con el medulopatelioma. Este es un tumor que se origina en el cuerpo ciliar. Desde el punto de vista histológico, presenta un epitelio proliferante, dispuesto en cordones o sábanas. Los cordones muestran un epitelio columnar simple o de múltiples capas. También se observan espacios quísticos delimitados por células neoplásicas. Se pueden apreciar elementos heterotípicos y, además, es posible identificar algunas rosetas de *Flexner-Wintersteiner*⁴³.

Estudio citológico

En el seguimiento de los retinoblastomas en tratamiento, es importante la valoración del estudio citológico de las muestras obtenidas a partir de las punciones de humor acuoso.

En los casos positivos, las células tumorales muestran sus núcleos hipercromáticos con un核éolo prominentemente escaso citoplasma, asociadas a las figuras de mitosis y apoptosis, así como a los

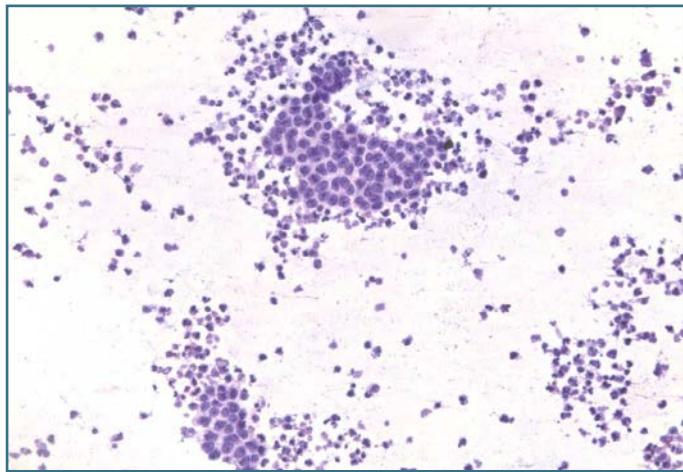


Figura 25. Punción aspiración de humor acuoso positiva para retinoblastoma.

detritos celulares. Las células se disponen sueltas o en pequeños agregados celulares (Figura 25). De manera ocasional, se pueden observar rosetas⁴³.

Tratamiento

El tratamiento del retinoblastoma es multidisciplinar, e incluye la participación de múltiples profesionales y diferentes especialidades. No se debe olvidar que es una neoplasia potencialmente letal. La prioridad absoluta es reducir la mortalidad de los pacientes, que en este medio se centra en tres causas: presencia de las metástasis, los pinealoblastomas y la aparición de segundos tumores.

En segundo lugar, el objetivo es conservar el globo ocular y, por último, conservar la visión. El esquema habitual de tratamiento del retinoblastoma intraocular, cuando no se requiere enucleación de entrada, consiste en una quimiorreducción seguida de tratamientos de consolidación: crioterapia, termoterapia y braquiterapia.

La mayor parte de las exploraciones y tratamientos requieren anestesia general. En la actualidad, las modernas técnicas de anestesia inducida con mascarillas laringeas son muy seguras, se realizan de manera ambulatoria y facilitan en gran medida los múltiples procedimientos necesarios en el seguimiento de los niños.

Quimioterapia

Desde el inicio de la quimioterapia sistémica en los años 90, los grupos A, B y C de la clasificación internacional para retinoblastoma han mejorado la conservación ocular de forma dramática.

La principal asociación de quimioterapia sistémica utilizada es la de vincristina, etopósido y carboplatino. La administración sistémica de dichos fármacos conlleva la aparición de efectos adversos agudos, como la mielosupresión, la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad y la ototoxicidad; así como efectos a largo plazo, como el aumento de la incidencia de leucemias agudas secundarias a la quimioterapia con inhibidores de la topoisomerasa (etopósido)⁴⁷.

Los resultados de la quimioterapia sistémica y la consolidación con terapia local en el retinoblastoma intraocular del grupo B o C es considerada por la mayoría de los grupos como un tratamiento estándar. Sus resultados en términos de conservación ocular tienen unas tasas mayores del 90%, evitando así el uso de la radioterapia externa.

En vista de estos buenos resultados y, en especial, por no conocerse aún la toxicidad a largo plazo de la quimioterapia intraarterial, la mayoría de los grupos continúan utilizando dicho tratamiento para los ojos no avanzados, y reservan la quimioterapia intraarterial para los casos de recaída^{21,48}.

Por otra parte, los resultados obtenidos en ojos avanzados, en especial aquellos que presentan siembras vítreas y/o subretinianas, producto del crecimiento tumoral retiniano y un desprendimiento hacia el espacio vítreo, son menos satisfactorios, con una conservación ocular entre el 10 y el 46%⁴⁹. En estos casos, los métodos de tratamiento han mejorado con el desarrollo de las técnicas, para ofrecer una administración mejor de los agentes quimioterápicos, el aumento de la concentración de las drogas y, como consecuencia, mayor eficacia, con disminución de efectos adversos sistémicos.

Quimioterapia intraarterial

Se ha impuesto la técnica de infusión superselectiva de quimioterápicos por vía intraarterial oftálmica como la manera más efectiva para el tratamiento del retinoblastoma intraocular, y se han publicado excelentes resultados clínicos en distintos estadios de la enfermedad, en más de 35 países del mundo^{48,50-56} (Vídeo 2).

Los mejores resultados se han publicado en pacientes con desprendimiento de retina exudativo, lo cual se confirmó en una cohorte más grande en estudios subsiguientes, siendo este grupo el que mostró una mejor recuperación funcional. Los agentes quimioterápicos utilizados son melfalán, carboplatino y topotecán⁵⁷. El tratamiento quimioterápico intraarterial se puede realizar en un ojo o en ambos, y se utiliza melfalán para el ojo más



Vídeo 2. Angioscopia para la colocación del catéter delante del ostium de la arteria oftálmica, primera rama de la carótida interna. Se observa la vascularización del globo ocular, previa a la inyección de la quimioterapia.

comprometido; el carboplatino se deja para el ojo contralateral, pudiendo combinarse ambos con topotecán. Este último presenta un mecanismo sinérgico con el resto de los agentes, pero no debe utilizarse como único fármaco. De manera habitual se realizan entre tres y seis ciclos seguidos de consolidación con tratamientos locales: crioterapia y/o termoterapia.

En los pacientes que pesan menos de seis kilos o son menores de tres meses de edad, no se suele realizar la quimioterapia intraarterial, y se mantienen con quimioterapia sistémica puente con carboplatino (dosis ajustada por peso), hasta superar dicha edad o peso, y poder seguir así con la quimioterapia intraarterial⁵⁷.

Los efectos adversos de esta técnica se limitan, casi en exclusiva, a la esfera ocular. Los más habituales son: el edema periocular, la hiperemia, la ptosis palpebral con ocasional parálisis del III par craneal, la madarosis, la epifora y las oclusiones arteriales y coroideas (Figura 21). Esta última puede provocar una pérdida severa de la visión. En la actualidad no se sabe si esta complicación es causada por particularidades de la técnica en sí misma o por las drogas utilizadas⁵⁸ (Figura 26).

Muy pocos pacientes han presentado un compromiso sistémico con afectación hematopoyética y requerimiento transfusional. No hay diferencias estadísticas en el desarrollo posterior de los tumores de la glándula pineal entre la quimioterapia intraarterial y la sistémica⁵⁷.

Quimioterapia intravítreo

Los ojos con siembras vítreas tienen peor respuesta al tratamiento con quimioterapia intravenosa e intraarterial^{57,59}. El desarrollo de

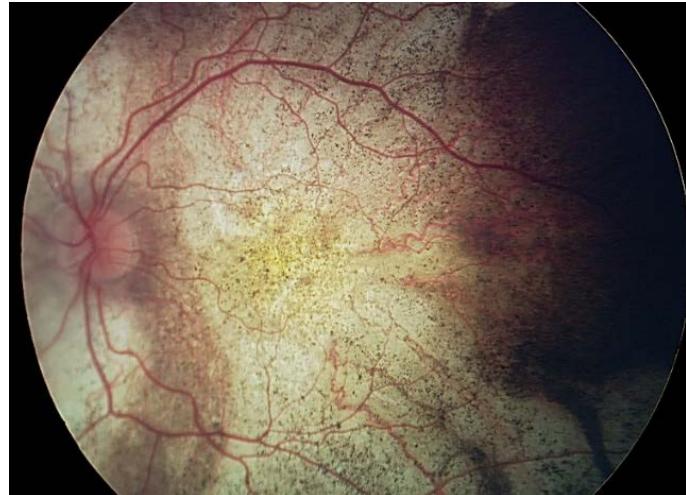


Figura 26. Oclusión coroidea masiva después de recibir quimioterapia intraarterial.

la quimioterapia intravítreo mediante melfalán y/o topotecán, efectuada según una técnica de antirreflujo y con todas las precauciones necesarias para evitar la diseminación tumoral, ha cambiado su manejo, y ha aumentado de forma espectacular la tasa de respuesta al tratamiento en ojos con siembras intravítreas. Sin embargo, la toxicidad local, sobre todo del melfalán, es un factor limitante⁶⁰⁻⁶² (Vídeo 3).

El tratamiento con melfalán intravítreo presenta como efecto adverso la toxicidad coriorretiniana, y la más frecuente es la retinopatía "en sal y pimienta" alrededor del punto de inyección. Además, se evidencia una reducción de la respuesta en el elektroretinograma con dosis mayores a 30 µg. Se pueden observar necrosis isquémicas de la retina o coroides gliosis y *ptosis bulbi* con dosis de 50 µg⁶³⁻⁶⁵.

En la experiencia con el tratamiento con topotecán intravítreo, no hay un acuerdo unánime respecto a la dosis y al esquema de administración. El uso de una dosis de 20 µg hasta 30 µg, repetida en forma semanal, sería bien tolerado en estos pacientes, y de acuerdo con la evidencia existente, muestra una eficacia similar al melfalán, con menor toxicidad⁶⁶.

Ante un paciente con retinoblastoma y siembras vítreas, se puede completar el tratamiento con inyecciones semanales de topotecán o melfalán. Habitualmente requieren: dos inyecciones, en el caso de tratarse de siembras tipo polvo; cuatro, en el caso de ser tipo esferas; y de seis a ocho inyecciones en las siembras de tipo nube⁶⁷.



Vídeo 3. Protocolo de tratamiento con quimioterapia intravítrea en un paciente intervenido de catarata, con recidiva tumoral en forma de siembras vítreas masivas. Se realiza un drenaje de la cámara anterior y se manda el humor acusoso a un estudio citológico. Con posterioridad, se procede a inyectar el quimioterápico, con una aguja de 32 G, en una zona del globo libre de tumor y a una distancia de limbo variable según la edad y el estado del cristalino del niño. Se realiza una triple criocoagulación sobre la zona de inyección. Es recomendable agitar el globo ocular con una pinza, para facilitar la llegada de la quimioterapia a toda la cavidad vítreo. Resulta más difícil en un vítreo infantil. Por último, se realiza un lavado de la superficie ocular con 200 mL de agua bidestilada.

Quimioterapia neoadyuvante y adyuvante

Aun con la mejoría de las técnicas previamente utilizadas y el desarrollo de las nuevas técnicas en la mayoría de los pacientes que se encuentran dentro del grupo E de la clasificación internacional, y sobre todo en los pacientes con un tumor unilateral, requieren la enucleación del ojo afecto con un implante de prótesis intraocular de entrada⁶⁸. En el caso de no presentar factores de riesgo anatomo-patológicos, no requieren quimioterapia adicional⁶⁹.

Otro grupo de pacientes son aquellos que en el momento del diagnóstico presentan bulftalmia. En ellos, se pueden realizar de dos a cuatro ciclos de quimioterapia sistémica prequirúrgica, con el objetivo de reducir el tamaño del globo, para evitar la ruptura ocular o mejorar el acceso al nervio óptico durante la enucleación, pudiendo reducir también la afectación de la línea de sección. Si se realiza una quimioterapia prequirúrgica, el paciente debe ser enucleado, aunque la respuesta sea correcta, y ya que no puede interpretarse de forma adecuada la anatomía patológica, debe continuar con el tratamiento quimioterápico sistémico hasta finalizar la cantidad de ciclos correspondientes⁷⁰⁻⁷³.

Los pacientes que requieren enucleación al debut y presentan factores de riesgo por anatomía patológica deben ser tratados con quimioterapia sistémica neoadyuvante, para disminuir el riesgo

de recaída extraocular⁶⁹. Dichos acontecimientos se producen de manera habitual en el primer año después de la enucleación. Existen múltiples esquemas de tratamientos. Se pueden utilizar también aquellos que contengan etopósido, vincristina, carboplatino, y agregar ciclofosfamida e idarrubicina⁷⁴.

En el caso de los pacientes con compromiso extraocular, ya sea una diseminación sistémica con compromiso de la medula ósea o ganglionar, o del sistema nervioso central con diseminación leptomenígea, o con compromiso de la glándula pineal (asociación en el 5% de los pacientes con mutación en línea germinal), se debe realizar una quimioterapia sistémica, intratecal a altas dosis, seguida de un rescate con trasplante de células madre hematopoyéticas, lo cual presenta una supervivencia global muy baja en el caso de compromiso del sistema nervioso central (8%)⁴⁰.

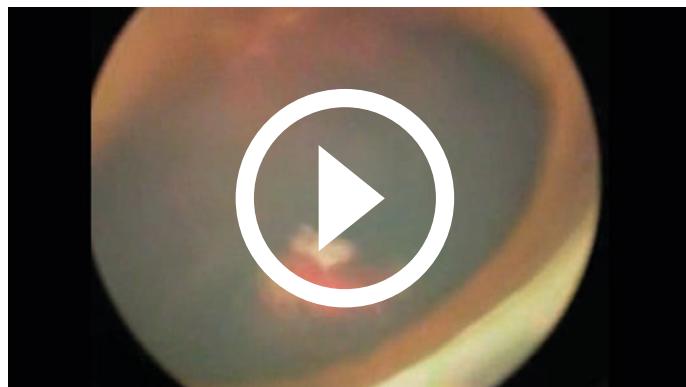
Tratamientos de consolidación

Una vez realizada la quimioterapia, debemos consolidar el tumor con las siguientes técnicas:

- *Termoterapia transpupilar*: mediante un láser diodo se aplica hipertermia sobre el tumor, para provocar una apoptosis celular. Se indica en tumores postecuatoriales, de tamaño pequeño y grosor menor de 2 mm. Si se combina con verde de indocianina, se consigue una mayor penetración (Vídeo 4)⁷⁵.
- *Crioterapia*: causa la destrucción mediante la triple congelación del tumor. Está indicada en tumores anteriores pequeños con un grosor menor de 1,5 mm (Vídeo 5).
- *Braquiterapia*: el retinoblastoma es un tumor muy radiosensible. Se utiliza preferentemente rutenio, aunque también pueden usarse otros isótopos, como el yodo o el estroncio. Consiste en la aplicación de radiaciones ionizantes locales en la epiesclera, para destruir el tumor^{20,76,77}. Se indica en tumores intermedios, de hasta 18 mm de diámetro y un grosor máximo de 4 mm (rutenio) o 6 mm (yodo) (Vídeo 6).
- *Radioterapia externa*: en la actualidad está en desuso, a causa de las complicaciones que surgen a largo plazo. Sin embargo, el retinoblastoma es un tumor muy radiosensible y, recientemente, se ha propuesto la radioterapia de protones como tratamiento de retinoblastomas



Vídeo 4. Procedimiento de termoterapia transpupilar con láser diodo de 810 nm.



Vídeo 5. Crioterapia sobre un tumor periférico. Se realizan tres procesos de congelación y descongelación, separados un minuto.



Vídeo 6. Colocación de una placa de rutenio para el tratamiento de un retinoblastoma.

avanzados, debido a la gran efectividad de la terapia con buena preservación visual. Se desconocen los efectos a largo plazo de este nuevo tratamiento^{78,79}.

Seguimiento

Los pacientes con enfermedad unilateral, enucleados, sin mutación en línea germinal, requieren un control anual con el oncólogo y el oftalmólogo de cabecera.

Los pacientes con enfermedad unilateral, sin mutación en línea germinal, tratados con quimioterapia sistémica o intraarterial, no enucleados, requieren un control oftalmológico cada mes, hasta los doce meses de vida. Si no presentan recaídas, continuarán con un control cada tres meses, bajo sedación, hasta los 24 meses de vida y, posteriormente, cada cuatro o seis meses, hasta los 36 meses. Se pueden espaciar los controles y, a partir de los cuatro años, realizarlos cada año en la consulta, sin sedación. Este grupo de pacientes requiere solo la resonancia magnética nuclear del debut, sin necesidad de repetirla durante su evolución.

El control oncológico clínico y analítico durante el primer año posterior al final del tratamiento con quimioterapia sistémica debe realizarse cada tres meses. Con posterioridad, cada seis meses durante un año; y luego, con una periodicidad anual.

Los pacientes que tengan una enfermedad bilateral o unilateral, con mutación en línea germinal del gen Rb1, requieren un seguimiento estricto bajo anestesia mensual durante el primer año, hasta que lleven un año sin recaídas ni nuevos tumores; cada dos meses, durante el segundo año; cada tres meses, durante el tercer año; y después, cada seis meses.

Dichos pacientes requieren un estudio mediante resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central al principio; cada seis meses, durante el primer año; y luego con una periodicidad anual, hasta los cinco años. El examen físico y analítico debe realizarse de forma anual durante toda la vida, indicando los factores de riesgo higiénicos y dietéticos, y las pautas de alarma ante los síntomas asociados a segundos tumores, dependiendo de la edad de la vida del paciente (Tabla 6).

Es necesario indicar el diagnóstico molecular y el consejo genético de forma universal, es decir, a todos los pacientes afectos de retinoblastoma (RTB). Los pacientes con antecedentes familiares de dicha enfermedad, aquellos que la padecen de forma bilateral y hasta un 15% de los pacientes afectos de forma unilateral, serán portadores de una mutación a nivel del gen RB.

La indicación de realizar un estudio genético a todos los pacientes afectos de retinoblastoma permitirá conocer si el paciente o sus

Edad	Tumor bilateral, hereditario	Tumor unilateral, no hereditario
<1 año	Mensual	Mensual-bimestral
1-2 años	Bimestral	Trimestral
2-4 años	Trimestral	Semestral
>4 años	Semestral	Anual

Tabla 6. Seguimiento de los pacientes con retinoblastoma, una vez completado el tratamiento sin enucleación y después de un año de estabilidad tumoral.

familiares son portadores de una mutación y, por lo tanto, requieren controles clínicos por el riesgo de desarrollar más tumores o bien, en el caso de que no lo sean, pueden ahorrarse exámenes oftalmológicos y controles clínicos exhaustivos. La determinación permitirá poder establecer un consejo genético documentado, y es probable que, en un futuro, se pueda estratificar a los pacientes según el genotipo que condicione un mayor alto riesgo de desarrollo tumoral⁸⁰ (Tablas 7 y 8, Figuras 27 y 28).

Conclusión

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno más frecuente en la edad pediátrica. El diagnóstico precoz es vital en el manejo

Si el paciente presenta retinoblastoma, posibilidades de tener hijos con retinoblastoma de los siguientes miembros de la familia	Unilateral	Bilateral
Padre o madre del niño afecto	1%	6%
Niño afecto	8%	50%
Hermanos sanos del niño afecto	1%	3%

Tabla 7. Riesgo de la futura descendencia de desarrollar retinoblastoma, en caso de tener un historial familiar negativo previo al estudio genético.

Si el paciente presenta retinoblastoma, posibilidades de tener hijos con retinoblastoma de los siguientes miembros de la familia	Unilateral	Bilateral
Padre o madre del niño afecto	40%	50%
Niño afecto	40%	50%

Tabla 8. Riesgo de la futura descendencia de desarrollar un retinoblastoma, en caso de tener un historial familiar positivo previo al estudio genético.

de esta enfermedad, que requiere siempre un abordaje multidisciplinario, con la colaboración de múltiples profesionales y servicios, para poder instaurar unos tratamientos más seguros y eficaces, con el objetivo de mejorar la supervivencia global, ocular y visual de los niños que lo padecen.

Management Guidelines for Childhood Screening for Retinoblastoma Families													
Risk Category	% risk	Eye examination schedule based upon age of unaffected child											
		Birth to 8 weeks*	>8 weeks to 12 weeks	>3 months to 12 months	>12 months to 24 months	>24 months to 36 months	>36 months to 48 months	>48 months to 60 months					
High Risk	> 7.5	Every 2-4 weeks	Monthly	Every 2 months	Every 3 months	Every 4 months	Every 6 months	Every 6 months					
Intermediate Risk	1 - 7.5	Monthly	Every 2 months	Every 3 months	Every 4-6 months	Every 6 months	Every 6 months						
Low Risk	< 1	Monthly	Every 3 months	Every 4 months	Every 6 months	Annually							
General population	0.007	Screening with pediatrician											
Non-sedated office examination preferred by most centers Examination under anesthesia preferred by most centers													

Figura 27. Guías de seguimiento de niños para despistaje de retinoblastoma en situación de ausencia de lesiones sospechosas.

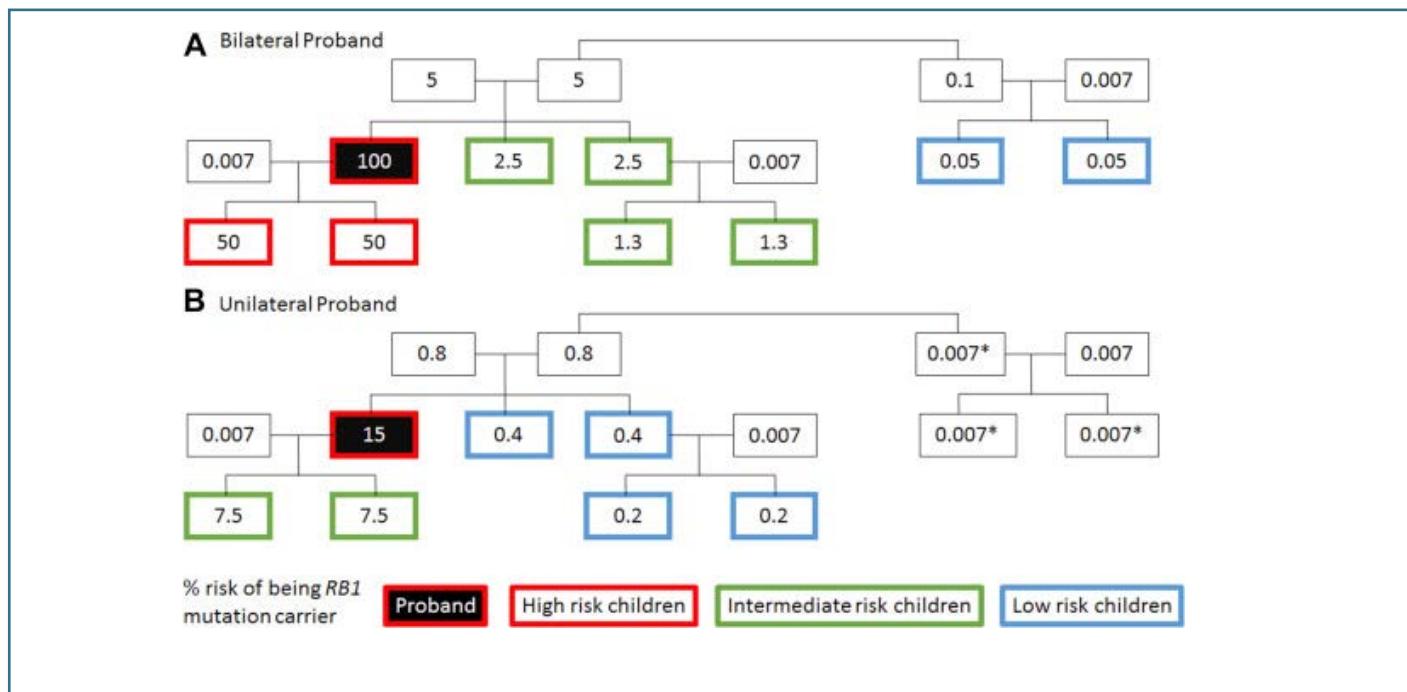


Figura 28. Riesgo de presencia de mutación del gen RB1, previo al estudio genético, en los familiares de un paciente con retinoblastoma. (Adaptado de Valenzuela A, Chan HSL, Héon E, Gallie BL. A Language for Retinoblastoma: Guidelines and Standard Operating Procedures. En: Reynolds JD, Ollitsky S, editores. Pediatric Retina. 2011;218). Los porcentajes reflejan las tasas de detección de la mutación RB1, según la base de datos de uno de los autores (BLG) sobre los estudios moleculares sobre pacientes y familiares (Racher and Gallie, unpublished data, 2017). **(A)** Todos los niños con retinoblastoma bilateral tienen el alelo mutante del gen RB1 de forma constitucional. Sin embargo, la mayoría de las mutaciones del RB1 son *de novo* en el probando. La mayoría de los niños con retinoblastoma son los primeros en su familia en presentar la enfermedad. De forma previa al estudio genético, el riesgo de que los familiares desarrollen un retinoblastoma se ha estimado basándose en datos de múltiples estudios familiares. Se muestra el porcentaje de riesgo para cada familiar de ser portador del alelo mutante. **(B)** Los niños con retinoblastoma unilateral y sin historia familiar de retinoblastoma tienen un 15% de riesgo de ser portadores del alelo mutante del gen RB1. Se muestra el porcentaje de riesgo para cada familiar de ser portador de dicho alelo.

Bibliografía

- Francis JH, Roosipu N, Levin AM, Brodie SE, Dunkel IJ, Gobin YP, et al. Current Treatment of Bilateral Retinoblastoma: The Impact of Intraarterial and Intravitreous Chemotherapy. *Neoplasia*. 2018;20(8):757-63.
- Jackson E. Report of the committee to investigate and revise the classification of certain retinal conditions. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1926;24:38-9.
- Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15021.
- Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, editores. *Retinoblastoma*. Boston, MA: Springer US; 2010.
- Draper GJ, Sanders BM, Brownbill PA, Hawkins MM. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling. *Br J Cancer*. 1992;66(1):211-9.
- Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*. 2002;109(3):E45.
- Jakobiec FA, Tso MO, Zimmerman LE, Danis P. Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer*. 1977;39(5):2048-58.
- De Jong MC, Kors WA, De Graaf P, Castelijns JA, Kivelä T, Moll AC. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1157-67.
- Ramasubramanian A, Kytasty C, Meadows AT, Shields JA, Leahey A, Shields CL. Incidence of pineal gland cyst and pineoblastoma in children with retinoblastoma during the chemoreduction era. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(4):825-9.
- Kivelä T. Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1829-37.
- De Jong MC, Kors WA, De Graaf P, Castelijns JA, Moll AC, Kivelä T. The Incidence of Trilateral Retinoblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1116-26.e5.
- Abramson DH, Dunkel IJ, Marr BP, Francis J, Gobin YP. Incidence of pineal gland cyst and pineoblastoma in children with retinoblastoma during the chemoreduction era. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(6):1319-20.

13. Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(14):1121-8.
14. Wong FL, Boice JD, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA.* 1997;278(15):1262-7.
15. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, Abramson DH, Seddon JM, Stovall M, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2272-9.
16. MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, Bunch KJ, Diggens NL, Draper GJ, et al. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2455-63.
17. Rizzuti AE, Dunkel IJ, Abramson DH. The adverse events of chemotherapy for retinoblastoma: what are they? Do we know?. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(6):862-5.
18. Marees T, Moll AC, Imhof SM, De Boer MR, Ringens PJ, van Leeuwen FE. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(24):1771-9.
19. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, Yee S, Pajovic S, Thériault BL, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):327-34.
20. Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. *Saudi J Ophthalmol.* 2014;28(4):310-5.
21. Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, Duncan C, Chowdhury T, Scheimberg I, et al. The management of retinoblastoma. *Oncogene.* 2018;37(12):1551-60.
22. De Graaf P, Göricker S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P, Castelijns JA, et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol.* 2012;42(1):2-14.
23. Català-Mora J, Parareda-Salles A, Vicuña-Muñoz CG, Medina-Zurinaga M, Prat-Bartomeu J. Uveitis masquerade syndrome as a presenting form of diffuse retinoblastoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84(9):477-80.
24. Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S, Thangappan A, Shields JA. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology.* 2008;115(12):2253-8.
25. O'Hara BJ, Ehya H, Shields JA, Augsburger JJ, Shields CL, Eagle RC Jr. Fine needle aspiration biopsy in pediatric ophthalmic tumors and pseudotumors. *Acta Cytol.* 1993;37(2):125-30.
26. Sampor C, Chantada G. Treatment Protocol for Non-Metastatic Unilateral Retinoblastoma (RbGALOP2). [en línea]. Hospital JP Garrahan; 2018. [actualizado Mar 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03475121?term=GALOP&cond=retinoblastoma&nk=1>
27. Diagne J-P, Sow AS, Ka AM, Wane AM, Ndoye Roth PA, Ba EA, et al. Les causes rares de leucocorie chez l'enfant. *J Fr Ophthalmol.* 2017;40(8):676-80.
28. Zigler JS, Valapala M, Shang P, Hose S, Goldberg MF, Sinha D. βA3/A1-crystallin and persistent fetal vasculature (PFV) disease of the eye. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1860(1 Pt B):287-98.
29. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Wilson MW, Haik BG. Current management of Coats disease. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(1):30-46.
30. Padhi TR, Das S, Sharma S, Rath S, Rath S, Tripathy D, et al. Ocular parasites: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(2):161-89.
31. Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, Lambiase A. An update on the ophthalmologic features in the phakomatoses. *J Ophthalmol.* 2016;2016:3043026.
32. Maitray A, Khetan V. Classification of retinoblastoma: Evolution with time and the need for uniformity. *Oman J Ophthalmol.* 2017;10(3):133-4.
33. Ellsworth RM. Retinoblastoma. *Mod Prob Ophthalmol.* 1977;18:94-100.
34. Marees T, van Leeuwen FE, De Boer MR, Imhof SM, Ringens PJ, Moll AC. Cancer mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *Eur J Cancer.* 2009;45(18):3245-53.
35. Yu C-L, Tucker MA, Abramson DH, Furukawa K, Seddon JM, Stovall M, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(8):581-91.
36. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Meadows AT, Shields JA. Chemoreduction for retinoblastoma: analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:35-44; discussion 44-5.
37. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18(1):41-53, viii.
38. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2276-80.
39. Chantada G, Doz F, Antoneli CBG, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(6):801-5.
40. Mallipatna AC, Gallie BL, Chévez-Barrios P, et al. Retinoblastoma. En: *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Cham: Springer International Publishing; 2017:819-31.
41. Eagle RC Jr. High-risk features and tumor differentiation in retinoblastoma: a retrospective histopathologic study. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(8):1203-9.
42. Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, de Davila MT, Rodríguez-Galindo C, et al. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(8):1199-202.
43. Font RL, Croxatto OJ, Rao NA. Tumors of the eye and ocular adnexa AFIP atlas of tumor pathology, series 4, fascicle 5. En: Silverberg SG, editores. *Tumors of the Eye and Ocular Adnexa.* 4th ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2006:86-101.
44. Eagle RC. Retinoblastoma and simulating lesions. En: *Eye Pathology: An Atlas and Text.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:207-33.
45. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15021.

46. Grossniklaus HE, Finger PT, Harbour W, Kivelä T. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Retinoblastoma Surgical Pathology Cancer Case Summary. Version 4.0.0.0. 8th ed. College of American Pathologists; 2017. Disponible en: <http://www.cap.org>ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-retinoblast-16protocol-3200.pdf>
47. Wilson MW, Haik BG, Rodriguez-Galindo C. Socioeconomic impact of modern multidisciplinary management of retinoblastoma. *Pediatrics*. 2006;118(2):e331-6.
48. Shields CL, Lally SE, Leahey AM, Jabbour PM, Caywood EH, Schwendeman R, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(5):374-85.
49. Novetsky DE, Abramson DH, Kim JW, Dunkel IJ. Published international classification of retinoblastoma (ICRB) definitions contain inconsistencies—an analysis of impact. *Ophthalmic Genet*. 2009;30(1):40-4.
50. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(2):69-73.
51. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1398-404.
52. Abramson D. Chemosurgery for retinoblastoma what: we know after 5 years. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(11):1492-4.
53. Parareda A, Català J, Carcaboso AM, Sola T, Cruz O, Díaz J, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Challenges of a prospective study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(3):209-15.
54. Bartuma K, Pal N, Kosek S, Holm S, All-Ericsson C. A 10-year experience of outcome in chemotherapy-treated hereditary retinoblastoma. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(5):404-11.
55. Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL. Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(11):1341-7.
56. Taich P, Requejo F, Aspasia M, Sgroi M, Gobin P, Abramson DH, et al. Topotecan delivery to the optic nerve after ophthalmic artery chemosurgery. *PLoS One*. 2016;11(3):1-13.
57. Abramson DH, Daniels AB, Marr BP, Francis JH, Brodie SE, Dunkel IJ, et al. Intra-Arterial Chemotherapy (Ophthalmic Artery Chemosurgery) for Group D Retinoblastoma. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146582.
58. Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, Scheffler AC, Wolfe SQ, Hess D, et al. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:171-6.
59. Shields CL, Alset AE, Say EA, Caywood E, Jabbour P, Shields JA. Retinoblastoma Control With Primary Intra-arterial Chemotherapy: Outcomes Before and During the Intravitreal Chemotherapy Era. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016;53(5):275-84.
60. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(10):1268-71.
61. Munier FL, Gaillard M-C, Balmer A, Soliman S, Podilsky G, Moulin AP, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(8):1078-83.
62. Smith SJ, Smith BD. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(10):1231-6.
63. Francis JH, Schaiquevich P, Buitrago E, Del Sole MJ, Zapata G, Croxatto JO, et al. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1810-7.
64. Smith SJ, Smith BD, Mohney BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):292-7.
65. Aziz HA, Kim JW, Munier FL, Berry JL. Acute Hemorrhagic Retinopathy following Intravitreal Melphalan Injection for Retinoblastoma: A Report of Two Cases and Technical Modifications to Enhance the Prevention of Retinal Toxicity. *Ocul Oncol Pathol*. 2017;3(1):34-40.
66. Rao R, Honavar SG, Sharma V, Reddy VAP. Intravitreal topotecan in the management of refractory and recurrent vitreous seeds in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(4):490-5.
67. Francis JH, Abramson DH, Gaillard M-C, Marr BP, Beck-Popovic M, Munier FL. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1173-9.
68. Fabian ID, Stacey AW, Johnson KC, Chowdhury T, Duncan C, Reddy MA, et al. Primary enucleation for group D retinoblastoma in the era of systemic and targeted chemotherapy: the price of retaining an eye. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(2):265-71.
69. Pérez V, Sampor C, Rey G, Parareda-Salles A, Kopp K, Dabezares AP, et al. Treatment of Nonmetastatic Unilateral Retinoblastoma in Children. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(7):747-52.
70. Chantada GL, Dunkel IJ, Antoneli CBG, de Dávila MT, Arias V, Beaverson K, et al. Risk factors for extraocular relapse following enucleation after failure of chemoreduction in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(3):256-60.
71. Chantada G, Leal-Leal C, Brisse H, de Graaf P, Sitorus RS, Qaddoumi I, et al. Is it pre-enucleation chemotherapy or delayed enucleation of severely involved eyes with intraocular retinoblastoma that risks extraocular dissemination and death? *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3333-4.
72. Wallang BS, Rath S. Does pre-enucleation chemotherapy lead to increased risk of metastasis in advanced retinoblastoma? *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3334-5.
73. Zhao J, Dimaras H, Massey C, Xu X, Huang D, Li B, Chan HS, et al. Pre-enucleation chemotherapy for eyes severely affected by retinoblastoma masks risk of tumor extension and increases death from metastasis. *J Clin Oncol*. 2011;29(7):845-51.
74. Kaliki S, Shields CL. Retinoblastoma: achieving new standards with methods of chemotherapy. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):103-9.
75. Francis JH, Abramson DH, Brodie SE, Marr BP. Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy in combination with ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):164-8.
76. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, Plon SE, Hurwitz R. Retinoblastoma: review of current management. *Oncologist*. 2007;12(10):1237-46.

77. Finger PT, Packer S. Plaque radiotherapy of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1993;100(9):1277-8.
78. Mouw KW, Sethi RV, Yeap BY, MacDonald SM, Chen YL, Tarbell NJ, et al. Proton Radiotherapy for the Treatment of Retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(4):863-9.
79. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, Petersen R, Kim DY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer*. 2014;120(1):126-33.
80. Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL, Kim JW, Shields CL, Marr BP, et al. Screening Children at Risk for Retinoblastoma: Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. *Ophthalmology*. 2018;125(3):453-8.