

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**ASPECTOS CLÍNICOS DEL RETINOBLASTOMA EN LA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y EL USO DE LA
QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL VS EL TRATAMIENTO
CONVENCIONAL: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y
CIRUGÍA**

SUSTENTANTE:

MAURICIO JOSÉ ABURTO BERROTERÁN

TUTOR DE TESIS:

DR. LESLIE ARGUELLO CRUZ

SEDE ARANJUÉZ, FEBRERO, 2018

Contenido

Tablas.....	3
Figuras.....	4
Cuadro.....	5
Gráficos.....	6
Dedicatoria y agradecimientos.....	7
Resumen.....	8
Summary.....	9
CAÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	10.
Planteamiento del problema	10
Objetivos.....	12
Justificación.....	13
Antecedentes.....	15
CAPÍTULO II : MARCO REFERENCIAL.....	23
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	53
Método: Criterios de inclusión y exclusión.....	53
Fuentes de información.....	53
Categorías de análisis.....	53
CAPITULO IV: ANÁLISIS.....	56
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	105
Referencias.....	108
Anexos.....	112

Tablas

Tabla. 1: Registro con alta incidencia de retinoblastoma.....	21
Tabla. 2: Tipos de tumor: Hereditario o No hereditario.....	31
Tabla. 3: Tipo de tratamiento	80
Tabla. 4: Comparación de características de paciente con retinoblastoma.....	83
Tabla. 5: Casos de retinoblastoma y modo de tratamiento.....	85

Figuras

Figura.1: Anatomía normal del globo ocular.....	23
Figura. 2: Retinoblastoma.....	24
Figura. 3: Genética del retinoblastoma.....	30
Figura.4: Leucocoria.....	32
Figura. 5: Leucocoria en niño de 2 años.....	32
Figura. 6: Signos de retinoblastoma.....	33
Figura. 7: Exploración de diagnóstico.....	55
Figura. 8: Anatomía de la arteria oftálmica.....	55
Figura: 9: Angiografía de la arteria oftálmica.....	56
Figura. 10: Angiografía de la arteria oftálmica.....	56
Figura. 11: Ojo derecho de niño con retinoblastoma.....	75
Figura. 12: Ojo derecho de niño con retinoblastoma, terapia combinada.....	76
Figura. 13: Retinoblastoma que compromete el nervio óptico.....	81
Figura. 14: Signo de extensión extraocular del retinoblastoma.....	84
Figura. 15: Fondo de ojo, caso de retinoblastoma.....	91

Cuadros

Cuadro. 1: Paciente hospitalizados con retinoblastoma, según año en el HNN 2008- 2017.....	20
Cuadro. 2: Clasificación de Reese- Ellsworth.....	36
Cuadro. 3: Clasificación Internacional del Retinoblastoma.....	37-38
Cuadro. 4: Estadios según la Clasificación Internacional del Retinoblastoma...	39
Cuadro. 5: Esquema de decisiones para el tratamiento de retinoblastoma unilateral.....	69
Cuadro. 6: Esquema de decisiones para el tratamiento de Retinoblastoma bilateral.....	71
Cuadro. 7: Esquema de decisiones para el tratamiento de Retinoblastoma tratamiento conservador.....	73

Gráficos

Gráfico.1: Incidencia anual del Retinoblastoma.....15

Dedicatoria y agradecimientos

Este trabajo de investigación se lo dedico a la persona que siempre me ha apoyado de manera incondicional, que siempre ha estado a mi lado en los momentos más felices y no tan felices. A esa persona que me enseña cada día que el amor incondicional existe; que la vida está llena de enseñanzas y que siempre debo aprender mirando hacia adelante.

Gracias a mi papá, mi mejor amigo, mi confidente, mi maestro, mi todo... Qué me permite estudiar y ser mejor persona cada día.

Resumen

A nivel mundial el retinoblastoma es uno de los tumores más frecuentes en la población pediátrica; a su vez va en aumento en países menos desarrollados y la incidencia de retinoblastoma se ha vuelto mayor, y tan solo el factor socioeconómico del país puede determinar calidad de vida de un niño con retinoblastoma-.

El estudio presente está conformado por una revisión bibliográfica, de aspectos clínicos del retinoblastoma en la población pediátrica y el uso de la quimioterapia intra-arterial vs el tratamiento convencional, por medio de una recopilación de datos del 2013 al 2017.

Para esta investigación se incluyeron artículos sobre el retinoblastoma, incidencia a nivel mundial y en Costa Rica, la quimioterapia intra-arterial y los tratamientos convencionales que existen actualmente.

En el estudio se pudo determinar en qué consiste la quimioterapia intra-arterial, que a pesar de que es una técnica muy nueva y que no se utiliza en la mayoría de los países, ha tenido un impacto positivo en el tratamiento de rescate y como tratamiento de primera línea.

Además, se logró determinar los diferentes tratamientos convencionales que existen, y una comparación con la quimioterapia intra-arterial, con el fin de encontrar cual es la técnica tiene menos riesgo para la población pediátrica y una mejor calidad posterior a este.

Summary

Worldwide, retinoblastoma is one of the most frequent tumors in the pediatric population; In turn, in general, in some cases, the incidence of retinoblastoma has returned to the mayor, and the socioeconomic factor of the country may be the quality of life of a child with retinoblastoma.

The present study consists of a literature review of clinical aspects of retinoblastoma in the pediatric population and the use of intraarterial chemotherapy versus conventional treatment, through a data collection from 2013 to 2017.

For this research, articles on retinoblastoma, incidence worldwide and in Costa Rica, intra-arterial chemotherapy and conventional treatments that currently exist are included.

In the study it was possible to determine what intra-arterial chemotherapy consists of, which, although it is a very new technique and is not used in most countries, has a positive impact on rescue treatment and as a first-line treatment.

In addition, the different conventional treatments that exist are calculated, and a comparison with intra-arterial chemotherapy, in order to find which technique has less risk for the pediatric population and a better quality after this.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

El retinoblastoma como tal es una neoplasia primaria de retina frecuente pero raro que afecta y pone en peligro la vida durante la infancia, la incidencia va a depender del estado socioeconómico y ubicación geográfica.

En incidencia de género, dos terceras partes de los casos se presenta antes de que se cumpla los 2 años. De los casos que se presentan los retinoblastoma, el 70% aproximadamente son de tipo no hereditario o esporádico, la neoplasia en la mayoría de las veces es unilateral y según la incidencia es más frecuente o se presenta más en infantes menores de 3 años. El 30% restante de los pacientes que portan retinoblastoma son de carácter hereditario y se puede manifestar de forma unilateral o bilateral, presentándose generalmente en edades muy tempranas.

En tanto con el diagnóstico, el retinoblastoma se realiza por medio de oftalmoscopia indirecta, esto quiere decir, que es la consulta médica en donde se logra identificar la afección ocular; generalmente la forma de presentación clínica es la leucocoria.

En sus inicios para el manejo y tratamiento del retinoblastoma solo existía enucleación que era lo único que garantizaba la sobrevivencia de los pacientes, pero con el pasar de los tiempos las estrategias conservadoras han cambiado y se ha logrado manejar de diferentes formas el retinoblastoma.

Se ha logrado avanzar de la radioterapia externa única, a esquemas combinados con quimioterapia y tratamientos localizados como la crioterapia, el láser, incluso la termoterapia.

Actualmente se ha creado una quimioterapia intra-arterial, una técnica que ha venido en auge y que se ha evidenciado que tiene mejor sobrevida en los pacientes y que no da tantos efectos adversos como las otras terapias convencionales para el retinoblastoma.

El retinoblastoma es potencialmente curable si se encuentra limitado al globo ocular, y si no existen otras afecciones adyacentes, como la metástasis. El enfoque de tratamiento también va depender del grado en el que se encuentre el tumor y la zona afectada. Pero lo principal y el enfoque terapéutico es salvar la vida del paciente y la preservación del órgano y de la función visual.

Formulación del problema

¿Tiene más beneficio la quimioterapia intra-arterial que la terapia convencional, en el tratamiento del retinoblastoma?

Objetivos

Objetivo General

Establecer cuáles son los aspectos clínicos del retinoblastoma en la población pediátrica y el uso de la quimioterapia intra-arterial vs la terapia convencional según publicaciones en los últimos 5 años.

Objetivos Específicos

Describir la técnica de la quimioterapia intra-arterial selectiva de la arteria oftálmica.

Mencionar cuales son los tratamientos convencionales del retinoblastoma que existen actualmente.

Comparar el uso de la quimioterapia intra-arterial con la terapia convencional.

Justificación

El retinoblastoma es un tumor intraocular maligno que aparece en la retina, el cual es uno de los principales tumores de la población pediátrica, por lo tanto se estima que la incidencia anual puede ser de 4 casos por cada millón de niños. Es posible que ocurra en cualquier edad, pero según los estudios se puede presentar con mayor frecuencia en edades preescolares, esto por ser diagnosticados antes de los 5 años. Entre 250 y 300 casos nuevos de retinoblastoma son diagnosticados en un año en USA y 5000 casos a nivel mundial, por eso la mayoría de los niños diagnosticados con retinoblastoma (>95%) en USA sobreviven a la malignidad, mientras que alrededor del mundo tan solo es un 50%, y esto debido a la detección tardía de dicha patología ocular o de invasión a orbita o metástasis. (CL. Shields, J. Manalac, C. Das, et al., 2015).

Por lo tanto la presente revisión bibliográfica se enfoca en los aspectos clínicos del retinoblastoma y el uso de la quimioterapia intra-arterial como nueva técnica para el tratamiento del retinoblastoma, así como la comparación de las terapias convencionales con la quimioterapia inter-arterial.

La detección del retinoblastoma hace que en la población pediátrica tengan una sobrevida mayor, debido a una buena detección y un buen manejo de tratamiento precoz. Aunque el retinoblastoma es una de las neoplasias oculares con más alta tasa de curación entre los tumores malignos, es prácticamente fatal si no se trata tempranamente.

Actualmente y según la afectación y el grado en que se encuentre el retinoblastoma se puede manejar de diferentes formas, ya sea por terapia focal que incluye la crioterapia, termoterapia transpupilar, terapia fotodinámica, radioterapia con haz externo, quimioterapia sistemática y enucleación. Clínicamente la quimioterapia ha mejorado el pronóstico de este tipo de neoplasia ocular, y se puede utilizar como de primera línea como de terapia de rescate.

Por eso es de suma importancia establecer cuáles son los aspectos clínicos del retinoblastoma, describir como es la quimioterapia intra-arterial y comparar los diferentes tratamientos convencionales con esta nueva técnica de quimioterapia.

Antecedentes

Historia

En 1597, Peter Pawius (Ámsterdam) describe por primera vez un tumor lo que ahora se conoce como el retinoblastoma. Pawius describe un tumor maligno que invadía orbita, en la región temporal y cráneo, lo que indicaba una clínica consistente y sin tratar de un retinoblastoma extraocular extendido. (A. Ramasubramanian, C. Shields, 2012)

En 1809, James Wardrop (Escocia) describe el retinoblastoma como una entidad clínica. El afirmó que el tumor surgió de la retina, en base a estudios morfológicos generales, además documentó la extensión del tumor en el nervio óptico y cerebro, más adelante logra describir la metástasis del retinoblastoma en diferentes partes del cuerpo. Wardrop fue el primero en concluir que debido a que la forma ocular de esta enfermedad a menudo involucraba niños.

Lagenbech, Robin and Nystin (Paris, 1836) confirmaron mediante estudios microscópicos que el tumor surgió definitivamente de la retina con la introducción del oftalmoscopio de Helmholtz en 1851, se hizo posible diagnosticar el tumor, incluso antes de que ocurriera la extensión extraocular. En 1864, Rudolf Virchow describió un tumor como un glioma en la retina, soportando las células gliales como la célula de origen del tumor dentro de la retina.

Flexner (1891) y Eimer (1897) informaron semejanza de las rosetas tumorales con los fotorreceptores de la retina adulta, lo cual hoy en día estos formatos de celda con forma de radio y de rueda son conocidos como Flexner Wintersteiner. (A. Ramasubramanian, C. Shields, 2012).

En la década de 1920, Verhoeff creía que el tumor surgía de las células embrionarias de la retina y propuso el nombre de retinoblastoma, el término que fue adoptado por la American Ophthalmological Society en 1926 como un término general para esta entidad.

En 1970, Tso y sus colegas estudiaron las características ultraestructurales de los tumores más diferenciados y establecieron que el tumor surge por medio de la diferenciación de los fotorreceptores. Kyritsis et al. demostraron que las células cultivadas de retinoblastoma podrían haber alterado la diferenciación del epitelio del pigmento glial, neuronal o retinal, dependiendo del tipo de medio de cultivo. Como resultado de una amplia investigación molecular derivada del trabajo de Kyritsis et al. (A. Ramasubramanian, C. Shields, 2012)

Actualmente existen varias teorías sobre la formación del retinoblastoma, sin embargo, la que más se utiliza es la *Hipótesis de Knudson*. Primero fue propuesta por Carl O. Nording (1953) y luego fue reformulada por Alfred G. Knudson (1971) en donde condujo indirectamente a la identificación de genes relacionados con el cáncer.

Knudson realizó varios estudios de investigación y análisis estadísticos de casos de retinoblastoma, donde notó que el retinoblastoma heredado ocurre en edades jóvenes y el esporádico en edades más avanzadas. Además, los niños con retinoblastoma heredado a menudo se desarrollaban en ambos ojos, sugiriendo una predisposición subyacente.

Knudson logra determinar que es necesario dos mutaciones para el desarrollo de la enfermedad, es decir perder la heterocigocidad. De esta forma se establece que la forma heredada, la primera mutación se encuentra en todas las células del individuo (de manera germinal), en donde el alelo mutado se hereda de uno de los progenitores. La segunda mutación es somática y afecta células de la retina que tienen la primera mutación, generando la homocigocidad de los alelos mutados. En el caso de la forma esporádica (no heredada) ambas mutaciones somáticas ocurren en las mismas células de la retina.

Antecedentes internacionales

El retinoblastoma es un tumor maligno heredable que ocupa el tercer lugar en frecuencia después del melanoma de coroides y las metástasis a ojo. A pesar de que es raro es uno de los tumores infantiles más frecuentes, produciendo alrededor del 1% de las muertes en niños. Presenta una incidencia de 1 caso por cada 20 000 recién nacidos vivos. (Atlas de Oftalmología Clínica. 3ª Ed. 2006)

Estudios sobre el retinoblastoma han llevado varios estudios históricos en la genética del cáncer durante las últimas décadas. En 1971, Knudson propuso que el retinoblastoma podría iniciarse mediante la inactivación bialélica de un supuesto gen supresor tumoral. (Knudson 1971). Esta "hipótesis de dos impactos se basó en la observación de que había dos formas distintas de retinoblastoma observadas en la clínica. Niños con historia familiar de retinoblastoma con frecuencia tenían retinoblastoma multifocal bilateral. En contraste, los niños con retinoblastoma unilateral rara vez tenían antecedentes familiares de la enfermedad. Knudson propuso que para que el retinoblastoma se formara, ambas copias de un gen supresor de tumor putativo tuvieron que ser inactivadas. (Rodríguez, Wilson, 2010, p 1)

Actualmente y como se menciona (Lancet, 2012) la incidencia de retinoblastoma es constante en todo el mundo. Un caso por cada 15 000-20 000 nacidos vivos, lo que a unos 9000 nuevos casos cada año. El desorden no tiene puntos geográficos o poblacionales validados. La mayor carga de la enfermedad se registra en grandes poblaciones que tiene altas tasas de natalidad, como en Asia y África. En Nigeria, por ejemplo, el retinoblastoma es el tumor ocular más común y es uno de los cinco episodios más frecuentes de malignidades

Las regiones con mayor prevalencia tienen mayor mortalidad de 40-70% de los niños con retinoblastoma en Asia y África muere, en comparación con el 3% - 5% en Europa, Canadá y Estados Unidos. En Canadá, la edad media al diagnóstico es de 27 meses, para el retinoblastoma unilateral 18 meses y 15 meses para la enfermedad bilateral (Gallie BL, 2007, p56).

En Kenia, la edad media al momento del diagnóstico es de 36 meses para el retinoblastoma unilateral y de 25 meses para la enfermedad bilateral. Un retraso de más de 6 meses desde el primer signo clínico hasta el diagnóstico se asocia con un 70% de mortalidad registrada en los países en desarrollo. (Lancet 2012; 379: 1436-46)

En un estudio que se realizó en Mongolia, la incidencia de retinoblastoma fue de aproximadamente uno en 32,000 nacidos vivos. Dado que el Departamento de Oftalmología Pediátrica del Centro Nacional de Salud Materno-infantil trata y atiende únicamente a pacientes con BR en Mongolia, la estimación podría representar la estimación de todo el país. La incidencia anual de retinoblastoma entre 1987 y 2013 varió de cero a 0,98 por cada 10 000 nacidos vivos

(Gráfica 1). Entre estos 64 pacientes, 43 (68%) provenían de áreas rurales y 21 (32%) de la capital, Ulaanbaatar.

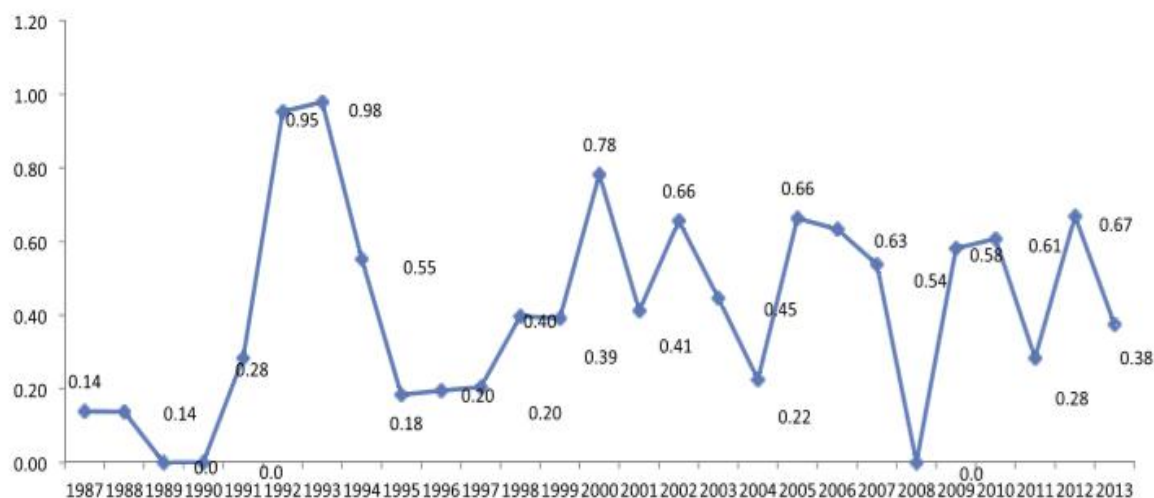


Figure 1. Annual retinoblastoma incidence per 10,000 live births in Mongolia.

Gráfica 1: Se observa los cambios de incidencia que han ocurrido por 10,000 nacimientos vivos. (T. Chuluunbat et al. / Taiwan Journal of Ophthalmology 6; 2015)

Tratamiento médico del retinoblastoma y la clasificación del grado de cáncer en la presentación es fundamental para la evaluación del pronóstico. La primera clasificación de los retinoblastoma por Reese y Ellsworth predijo el resultado de la radioterapia de haz externo. (Reese, Ellsworth, 1963, pp 164-72). Cuando el alto riesgo de malignidad secundaria inducida por radiación en los niños con mutaciones constitucionales RB1 se identificó en la década de 1980, la quimioterapia reemplazó a la radioterapia. (Chan, Canton, Gallie, 1989, pp 469-74).

La Clasificación Internacional de Retinoblastoma Intraocular (IIRC) para la predicción de resultados para los ojos tratados con quimioterapia y tratamiento con láser focal fue aceptada en la reunión de 2003 de la Sociedad Internacional de Enfermedad Genética de los Ojos y Retinoblastoma. Un sistema consistente de estadificación clínica es esencial para la comunicación y evaluar los resultados. Sin embargo, los cambios en los criterios clínicos para cada etapa han hecho el IIRC inconsistente en algunos estudios, incluso dentro del grupo de Oncología Infantil. Estas discrepancias cambian peligrosamente el valor pronóstico del IIRC, lo que conduce tanto al sobre tratamiento como al subtratamiento. (Murphee, 2005, p 48).

La vida de los pacientes podría verse comprometida si la enucleación se retrasa tratando de curar ojos con rasgos de alto riesgo (por ejemplo, celulitis orbital, hifema, opacidad mediática, glaucoma neovascular, tumor anterior a la retina, nervio óptico sospechoso, o sospecha de enfermedad extraocular en la imagen), de modo que el tumor se extiende extra ocularmente cuando la cirugía oportuna tendría curado la enfermedad. (Malliatna, e all. 2009, p 186).

Las características adversas y la extensión microscópica extraocular del tumor que requiere un tratamiento intensivo pueden ser evaluadas con precisión sólo por histopatología del ojo de alto riesgo. Recomendamos la clasificación IIRC de cada ojo por extensión de la enfermedad intraocular en el momento del diagnóstico y el uso de la séptima edición del estadio del Comité Mixto Estadounidense contra el Cáncer y la Unión Internacional Contra el Cáncer (clasificación clínica TNM) para evaluar al paciente entero por extensión de enfermedad extraocular. TNM es la clasificación gold standard para establecer un plan de atención apropiado para pacientes con cáncer.

Debido a que el TNM se utiliza en todo el mundo (sujeto a revisiones periódicas basadas en pruebas acumuladas) y es aplicado por un comité internacional de expertos, las revistas de oftalmología ahora recomiendan el uso del sistema de clasificación TNM para la estadificación del retinoblastoma. (Kivela, 2011. p 3)

Antecedentes nacionales

A pesar de que la información es muy escasa y desactualizada con respecto al retinoblastoma en Costa Rica, este es igual que a nivel mundial es un tumor intraocular maligno más frecuente en la población pediátrica.

La frecuencia es de 1/13 700 nacidos vivos y no tiene predilección por raza o sexo. La presentación es bilateral de un 25-35% de los casos y por lo generalmente la edad promedio de diagnóstico es de 18 meses; bilateral 12 meses y unilateral 23 meses. (Rodríguez, 2005, p 1) (Cuadro.1)

La clínica del retinoblastoma es estrabismo, leucocoria, siembras cámara anterior/margen pupilar, glaucoma, desprendimiento de retina, hifema espontáneo y/o hemorragia vítrea.

El manejo en Costa Rica es prácticamente igual que alrededor del mundo, los niños con RB típicamente sobreviven su cáncer debido a los avances en un precoz diagnóstico y tratamiento. Aunque el RB es una de las neoplasias con más alta tasa de curación entre los tumores malignos, es casi siempre fatal sino se trata.

La quimioterapia sistémica se ha convertido en la piedra angular de la terapia del RB, y es actualmente la modalidad más importante para salvar el globo ocular en estos pacientes. Las modalidades de tratamiento disponibles en la actualidad para RB pueden clasificarse de la siguiente manera: Terapia focal que incluye: crioterapia, fotocoagulación convencional con láser, termoterapia transpupilar, terapia fotodinámica y radioterapia., quimioterapia sistémica y enucleación. (Rodríguez, 2005, p 4).

Pacientes hospitalizados con Retinoblastoma, según año
Hospital Nacional de Niños
2008 - 2017

Año	Número de pacientes
<u>Total</u>	<u>430</u>
2008	55
2009	65
2010	39
2011	17
2012	12
2013	34
2014	40
2015	54
2016	52
2017	62

Fuente: Unidad de Investigación y Análisis, Registros y Estadísticas de Salud

Cuadro. 1: En cuadro se presenta un listado de 10 años de pacientes hospitalizados con retinoblastoma, según año en el Hospital Nacional de Niños, para las fechas del 2008 – 2017.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

El retinoblastoma es un tipo de cáncer embrionario de la retina y el tumor intraocular más frecuente en la edad pediátrica. Aunque en Estados Unidos y en los países desarrollados la tasa de supervivencia es alta, el retinoblastoma produce metástasis y la muerte es más del 50% de los niños de todo el mundo (Tarek, Herzog). Se dice que la pérdida visual asociada y los efectos secundarios del tratamiento son problemas importantes que están pendientes de una solución.

Epidemiología del retinoblastoma

Los datos de incidencia global para el retinoblastoma muestran una variación de aproximadamente 50 veces, que es muy atípica para un tumor pediátrico. Este grado de variación es comparable con las neoplasias malignas del adulto, como el cáncer cervicouterino, gástrico y de colon, en el que se sabe que las variaciones en las exposiciones ambientales, como los agentes infecciosos y la dieta, desempeñan un papel.

Otros tumores pediátricos con tasas de incidencia muy variables, como el linfoma de Hodgkin y los no Hodgkin, son tumores en los que se sabe que los agentes infecciosos desempeñan su papel.

Para el retinoblastoma, cuando los datos de incidencia muestran tasas separadas para la enfermedad unilateral y bilateral, la variación en la incidencia parece restringirse en gran medida a la enfermedad unilateral (Stiller y Parkin, 1996). La incidencia del retinoblastoma unilateral parece ser más alta en varias regiones del mundo menos afluentes, lo que sugiere que el factor

ambiental asociados a condiciones de vida deficientes pueden aumentar el riesgo de mutagénesis en las células retinianas (Stiller y Parkin, 1996); sin embargo, muchas de las tasas que sugieren un aumento de la incidencia en los países menos prósperos se basan en un pequeño número de casos y por lo tanto, se debe interpretar con precaución.

El retinoblastoma ocurre principalmente en niños menores de 5 años, con una mediana de edad de diagnóstico de 24 meses en niños con enfermedad unilateral y de 9 a 12 meses en niños con enfermedad bilateral (Goddard et al. 1999; Butros et al. 2002). La edad más avanzada al momento del diagnóstico generalmente se informa en áreas donde hay un acceso reducido a la atención médica, pero el diagnóstico en niños mayores de 5 años es poco frecuente.

Un grupo de Sao Paulo, Brasil, examinaron la incidencia de retinoblastoma en niños mayores de 5 años y encontraron que de 453 casos de retinoblastoma, solo 3.5% (16) se diagnosticaron después de los 5 años (Aguirre Neto et al. 2007).

De acuerdo con los datos de registro poblacional recopilados y publicados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), las tasas de incidencia son similares en

Rates per million children ages 0–4	Registry/Ethnicity	Country	Incidence ^a	Total cases (N < 1 yr) + (N age 1–4)	Ratio M:F
Registries with rates >20.0	Bamako	Mali	42.5	2+46	1.5
	Kampala	Uganda	24.0	4+15	1.4
	Zimbabwe (African ancestry)	Zimbabwe	23.3	1+17	1.3
	Hawaii (native Hawaiians) ^b	US	22.5	4+7	0.2
	IMSS Chiapas ^{b,c}	Mexico	21.8	12	0.5
	Alaska (natives) ^b	US	^c	8	0.33
Registries with rates 17.5–20.0	Chennai/Madras	India	19.6 ^d (15.9–16.1)	10+68	1.0
	Hanoi	Vietnam	18.9	3+14	2.3
	Singapore (Chinese)	Singapore	18.8	5+24	1.5
	New Zealand (non-Maori)	NZ	18.6	18+36	1.2
	New Zealand (Maori) ^b	NZ	17.8	4+11	0.9
	Valencia	Spain	17.8	6+12	1.4
Registries with rates 15.0–17.4	Philippines	Philippines	17.4	22+155	1.3
	Call ^b	Colombia	17.1	4+20	0.5
	Quito ^b	Ecuador	16.6	2+15	0.7
	Ibadan	Nigeria	16.1	4+26	1.5
	Costa Rica ^b	Costa Rica	15.7	17+35	0.8
	Lima	Peru	15.5	4+15	1.0
	Norway	Norway	15.4	11+29	1.3
	Belem ^b	Brazil	15.4	0+10	0.6
	Denmark	Denmark	15.3	14+24	1.8

^a Annual incidence per million children ages 0–4 years. From Parkin et al 1998 except as otherwise noted

^b Populations with F:M >1.0

^c The rate was 7.4 per million children under 14 years. If their rate were calculated based on children under age 5, their rate would likely surpass 20 per million, though this rate was based on a small number of children

^d Incidence decreased in follow up report based on data from later years

^e From Fajardo Gutierrez et al. 2007

América del Norte, Europa y Australia; se observa tasas algo más altas en América Centra y América del Sur; en Asia se informa un amplio rango de tasas, con las más altas en una región de la India (Chennai); y en general, se observan tasas más altas en África (Parki et al. 1998). Este patrón apoya la hipótesis de mayor incidencia de retinoblastoma en países menos industrializados, aunque las tasas más altas se encuentran en África y se observa un rango de tasas en otros países menos industrializados. (Tabla 1)

Tabla 1: Registros con alta incidencia de retinoblastoma (F. Gutierrez et al. 2007).

En la tabla anterior se hizo una comparación de las tasas de incidencia para aquellos registros con una incidencia mayor a 15 por millón de niños menores de 5 años, usando los datos

de registro compilados por la IARC. Las grandes variaciones dentro de las regiones geográficas e incluso dentro de los países, son evidentes tanto en las regiones más industrializadas como en las menos.

Diferencia de géneros

Comparando la incidencia en todo el mundo, centrándose en los países con las tasas de incidencia más altas, se logra ver que hay algunas diferencias como se muestra en la tabla 1. En algunas regiones del mundo, parece haber más casos de retinoblastoma en masculinos que en femeninas.

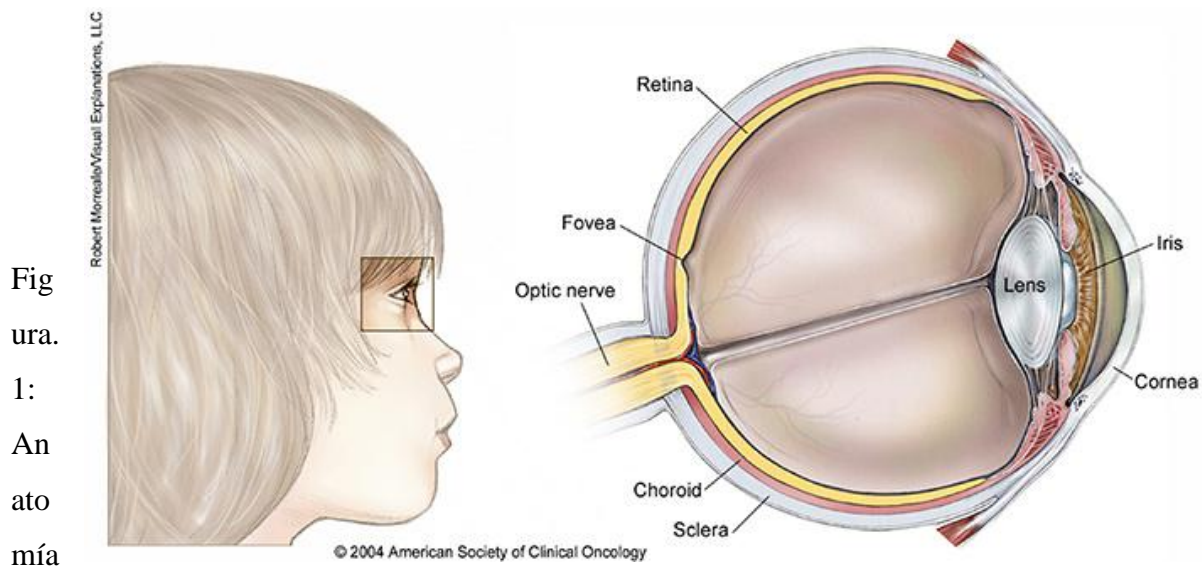
En algunas poblaciones de América Latina y en las poblaciones nativas de América del Norte, la incidencia en las niñas es mucho mayor que en los niños; se toma como ejemplo la población nativa de Alaska que tuvo una incidencia de 3:1 (F: M) (Lanier et al. 2003), y en los estados de México, en donde el retinoblastoma figura entre las cinco tumores malignos pediátricos, en Chiapas y Veracruz, hay un predominio de casos femeninos, con M:F 0.5 y 0.7 respectivamente. En Omán, donde la incidencia es de solo 8.8 por millón < 5 años de edad, la proporción de M:F también es de 0.7 (Khandekar et al.2004).

Características anatómicas

El retinoblastoma surge de la retina y suele crecer debajo de esta y hacia el cuerpo vítreo. El compromiso de las membranas oculares y el nervio óptico se produce en una secuencia de

complicaciones a medida que el tumor progresa. La invasión de la membrana coroides es frecuente, aunque la aparición de invasión masiva habitualmente se limita a la enfermedad avanzada.

Después de la invasión de la coroides, el tumor llega a la circulación sistémica y crea la posibilidad de metástasis. La progresión adicional a través de las membranas oculares conduce a la invasión de la esclerótica y la órbita. En la porción delantera, el tumor que invade la cámara anterior puede acceder a la circulación sistémica a través del canal de Schlemm. La progresión a través del nervio óptico y más allá de la lámina cribosa aumenta el riesgo de diseminación sistémica y por el SNC. (LA. Ries, MA. Smith, JG. Gurney, et al., 1999. NIH Pub. No. 99-4649). (Figura 1y 2)



normal del globo ocular. (American Society of Clinical Oncology, 2004).

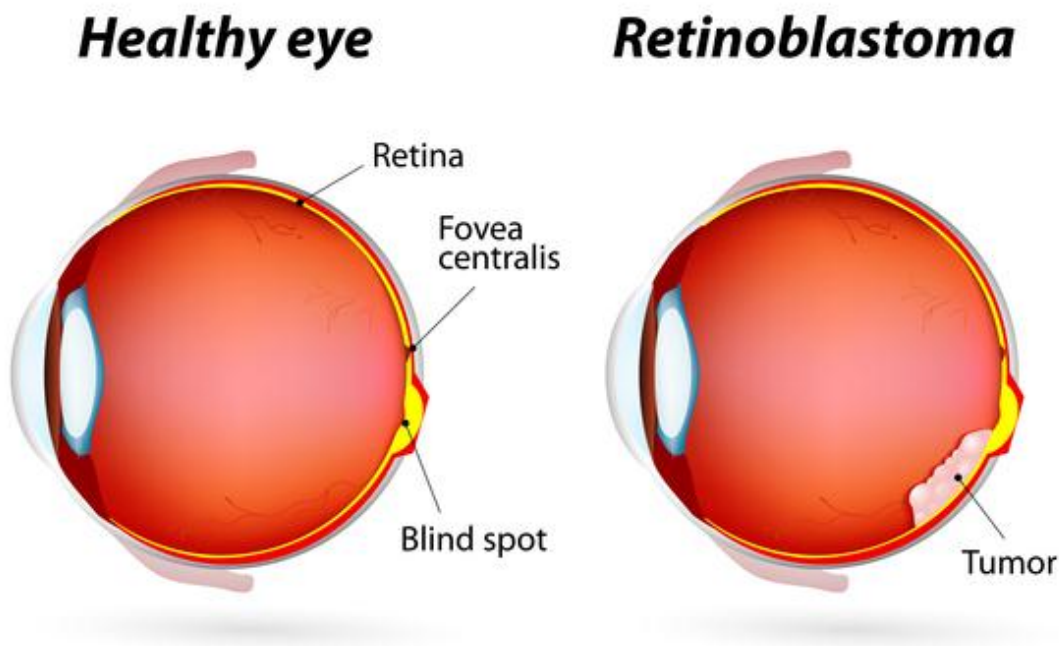


Figura. 2. Retinoblastoma. (<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/retinoblastoma>)

Genética

El retinoblastoma es un modelo de desarrollo tumoral por defecto antioncogén. El gen RB1, que fue el primer gen supresor tumoral sospechado (Knudson, 1971) y después identificado, el cual desempeña un papel fundamental en la regulación del ciclo celular. A nivel de cromosoma, se ubica en el brazo largo del cromosoma 13 (13q 1.4) y posee 27 exones.

El desarrollo del retinoblastoma se relaciona con la inactividad de los alelos del gen RB, por mutación o delección. En los niños predispuestos (portadores por historia familiar, bilaterales, y un 10% de formas unilaterales), el primer acontecimiento es constitucional y todas las células del organismo portan el alelo mutado.

La segunda alteración es adquirida y está presente solo en las células tumorales; en los otros niños (la mayoría de las formas unilaterales), estos dos acontecimientos son somáticos y adquiridos a nivel de una célula retiniana (Knudson, 1975). Según los estudios, se dice que el 90% de los retinoblastomas son formas esporádicas, mientras que las formas familiares (al menos dos casos en la familia) solo suponen el 10%: la transmisión de estas últimas es autosómica dominante, con una penetrancia elevada, superior al 90% y ha quedado claro que la mayoría de las formas hereditarias se deben a neomutaciones.

Análisis genético

La búsqueda directa de una mutación constitucional del gen RB1 a partir de una muestra de sangre (Houdayer C. "et al", 2004). En la mayoría de los casos, son mutaciones puntuales, o en ocasiones, delecciones. En pocas ocasiones se identifica una reorganización compleja del gen en el brazo largo del cromosoma 13, asociado a un retraso psicomotor y pondoestatural e incluso a un síndrome malformativo (Baud O. "et al", 1999).

Cuando se realiza la enucleación, se hace una búsqueda directa de las dos mutaciones somáticas del gen RB1 consideradas las responsables del retinoblastoma, después de esto se realiza una prueba constitucional para buscar la presencia de una de las dos alteraciones.

La identificación indirecta (cuando no se identifica ninguna alteración del gen RB1) de marcadores intragénicos en el gen RB1 comunes en los familiares del niño afectado y el estudio de la pérdida de alelo en las células tumorales.

El gen RB1 suprime el tumor de forma pleiótrona. Su alteración predispone que en los primeros 5 años de vida haya una afectación ectópica intracraneal de las células fotorreceptoras de la glándula pineal o más conocido como el retinoblastoma trilateral (Kivela F, 1999), el cual el pronóstico es malo, así como a otros cánceres primarios cuyo riesgo relativo de aparición secundaria se estimado en 13 a los 35 años. Estos segundos tumores son sobre todo sarcomas óseos y de los tejidos blandos (Kleinerman RA. "et al", 2007), con una mayor frecuencia que llega al 30-50% a los 20 años en las series históricas de pacientes irradiados (Abramson DH, 1998).

En la literatura y varios investigadores han encontrado una paradoja en el retinoblastoma, esto quiere decir que habiendo establecido que las mutaciones en el gen Rb1 conducen al retinoblastoma en niños y que prácticamente todos los retinoblastomas se iniciaron con la inactivación de RB1, tres equipos de investigación se propusieron modelar el retinoblastoma en ratones mediante mutagénesis dirigida del gen RB1 de ratón, para poder entender más el retinoblastoma (C. Rodríguez, M. Wilson; 2010).

En 1992, tres laboratorios publicaron simultáneamente su caracterización de los ratones con deficiencia de Rb (Lee et al. 1992); Jacks et al. 1992; Clarke et al. 1992). Los ratones que heredan una copia defectuosa del gen Rb1 nunca desarrollan retinoblastoma, lo cual fue una

sorprende para los investigadores. Es importante destacar que el Rb1 es un supresor de tumores en ratones porque los ratones Rb tienen una mayor incidencia de tumores pituitarios. Además, el gen Rb1 humano puede rescatar la letalidad embrionaria asociada con la inactivación de la línea germinal de ambas copias del gen Rb1, lo que sugiere que gran parte de la función de Rb en el desarrollo se conserva en especies de mamíferos (Maandag et al. 1994).

Se tomaron en conjunto todas estas observaciones y sugirieron que la paradoja que rodea la susceptibilidad específica de la especie al retinoblastoma después de la inactivación del gen Rb probablemente no se deba a funciones divergentes de la proteína en ratones y humanos.

Según Robanus-Maandag et al. 1998, la primera pista para comenzar a explicar por qué los ratones no desarrollan retinoblastoma, proviene de un estudio usando ratones quiméricos hechos de células madre embrionarias (ES) que carecen de ambas copias de Rb1 solo o en combinación con la inactivación bialélica de otro miembro de la familia Rb llamado p107. Los ratones quiméricos elaborados de células Rb (ES) no desarrollaron retinoblastoma, lo que sugiere que la pérdida de heterocigosidad en el locus Rb1 no fue el paso limitante de la velocidad de iniciación del tumor en ratones.

Es importante destacar que los ratones quiméricos hechos de ratones Rb-p107 desarrollaron retinoblastoma, lo que sugiere que el p107 puede suprimir el retinoblastoma en los ratones. Los ratones quiméricos son técnicamente difíciles de generar, y este estudio se limitó a una cantidad pequeña de animales con retinoblastoma. Más importante aún, los ratones quiméricos no son factibles para probar nuevas terapias para tratar retinoblastoma, por lo que este descubrimiento no tuvo impacto en el tratamiento clínico del retinoblastoma. Además, estos estudios no explicaron por qué el gen p107 tuvo que ser inactivado, además del gen Rb para formar retinoblastoma en ratones. (C. Rodríguez, M. Wilson; 2010).

Varios años después de este descubrimiento, estudios sobre el rol de la familia Rb en el desarrollo de la retina del ratón y el humano ofrecieron una explicación a esta paradoja de larga data (Donovan et al., 2006). Se encontró que cuando Rb se inactiva en la retina en desarrollo, el gen p107 se regula positivamente de forma compensatoria. Estudios previos han demostrado que esto se debe probablemente a un papel directo de Rb en la supresión de la expresión de p107 en el ratón a través de sitios de unión conservados en el promotor de p107.

También se encontró que el p107 puede compensar la inactivación de Rb, lo que explica por qué los ratones con p107 deficientes no desarrollaron retinoblastoma. (Donovan et al., 2006; Zhang et al., 2004). En base a estos datos y al patrón de expresión normal del Rb y el p107 en la retina del ratón en desarrollo, se planteó la hipótesis de que la inactivación simultánea de Rb y p107 en la retina del ratón en desarrollo conduciría a retinoblastoma. Usando Chx10-Cre, el cual es un factor de transcripción que contiene homeobox crítico para la proliferación de células progenitoras y la determinación de células bipolares en la retina en desarrollo, (S. Rowan; Cl. Cepko, 2005); en ratones Rb-p107, se logró producir el primer modelo de ratón inactivado de retinoblastoma mediante la inactivación del gen Rb en las células progenitoras retinianas de ratones p107. Poco después de la publicación de este estudio, dos grupos independientes publicaron hallazgos similares (MacPherson et al. 2004; Chen et al. 2004).

MacPherson et al., 2004, amplió más los hallazgos para mostrar la inactivación simultánea de Rb y p130, y no con el p107, en los que ya había estudios previos, lo cual demostró que también podría conducir a retinoblastoma.

Pero C. Rodriguez, M. Wilson en sus estudios de desarrollo demostraron que no hay compensación por el p130 cuando Rb o p107 están inactivados. Sin embargo, existe una expresión redundante de Rb y p130 en un subconjunto de células de la retina durante el desarrollo retiniano de ratón postnatal, y se ha postulado que la inactivación simultánea de Rb y p130 pueden superar la vulnerabilidad genética intrínseca (Macpherson and Dyer, 2007).

Estos datos de estudios genéticos de las retinas de ratón en desarrollo no explican por qué los humanos son susceptibles al retinoblastoma luego de la inactivación del gen Rb1. Por eso se estudió la expresión de la familia Rb (Rb, 107 y p130) en 8 etapas del desarrollo retiniano humano (Donovan et al., 2006). La diferencia notable entre humanos y ratones es la expresión p107. En ratones, el miembro primario de la familia expresando en células progenitoras de la retina durante el desarrollo embrionario es el gen p107. Alrededor del nacimiento, los niveles de p107 disminuyendo y Rb toma su lugar como el principal miembro de la familia Rb en las células progenitoras de la retina. Las células progenitoras de la retina no expresan p107 en ninguna etapa del desarrollo.

Para evaluar si p107 podría compensar la pérdida de Rb1 en la retina humana, se redujo los niveles de proteína Rb1 en la retina humana en desarrollo usando un siARN que suprimen la expresión de los genes diana mediante el corte del ARN mensajero (Donovan et al., 2006). No se pudo detectar ningún aumento compensatorio en p107 después de la inactivación de genes Rb1 en las retinas fetales humanas. En conjunto, estos datos sugieren que la diferencia específica de la especie en la susceptibilidad del retinoblastoma a la inactivación del gen Rb refleja su compensación por el gen p107 en ratones y humanos.

Base molecular del retinoblastoma hereditario y no hereditario (Figura.3)

Mediante el examen del mapeo de transcripciones a una región de pérdida genética homocigótica en tumores RB, identificaron el Rb1, el primer gen supresor tumoral que se clonó. (Friend et al., 1986). Retinoblastoma ahora sirve como paradigma para el modelo de "dos hits" de carcinogénesis.

El 10% de los pacientes con retinoblastoma heredan una mutación Rb1 de un padre genéticamente afectado. En esta circunstancia, la afección se denomina retinoblastoma familiar y cada célula del cuerpo de los niños afectados contiene una mutación del gen Rb1 de la línea germinal, también conocido como "primer hit". En estos niños, la mutación de la copia funcional del gen Rb1 restante "el segundo hit" ocurre en una célula retinal en algún momento después de la concepción. (Knudson, 1996)

Un 30% adicional de los niños con retinoblastoma hereditario, tienen una forma esporádica de la enfermedad, en la cual albergan una mutación germinal de Rb1 y sus padres parecen ser genéticamente normales. En la mayoría de los niños con retinoblastoma hereditaria y esporádica, la alteración del gen Rb1 de la línea germinal se produce como un evento genético de novo en un solo gameto, con mayor frecuencia en uno de los espermatozoides del padre. (TP. Dryja et al., 1997)

Con menos frecuencia, los niños desarrollan retinoblastoma heredable esporádica debido a una condición conocida como "mosaicismo gonadal" de los padres, que según A.

Ramasubramanian y CL. Shields; 2012, es una situación en la que una porción de los gametos de uno de los padres porta el alelo Rb1 mutante y una parte retiene el alelo normal. Los padres con mosaicismo pueden transferir o no el retinoblastoma o exhibir otras características de la enfermedad, esto va a depender de qué tipo de células porten la mutación Rb1 y su grado de mosaicismo.

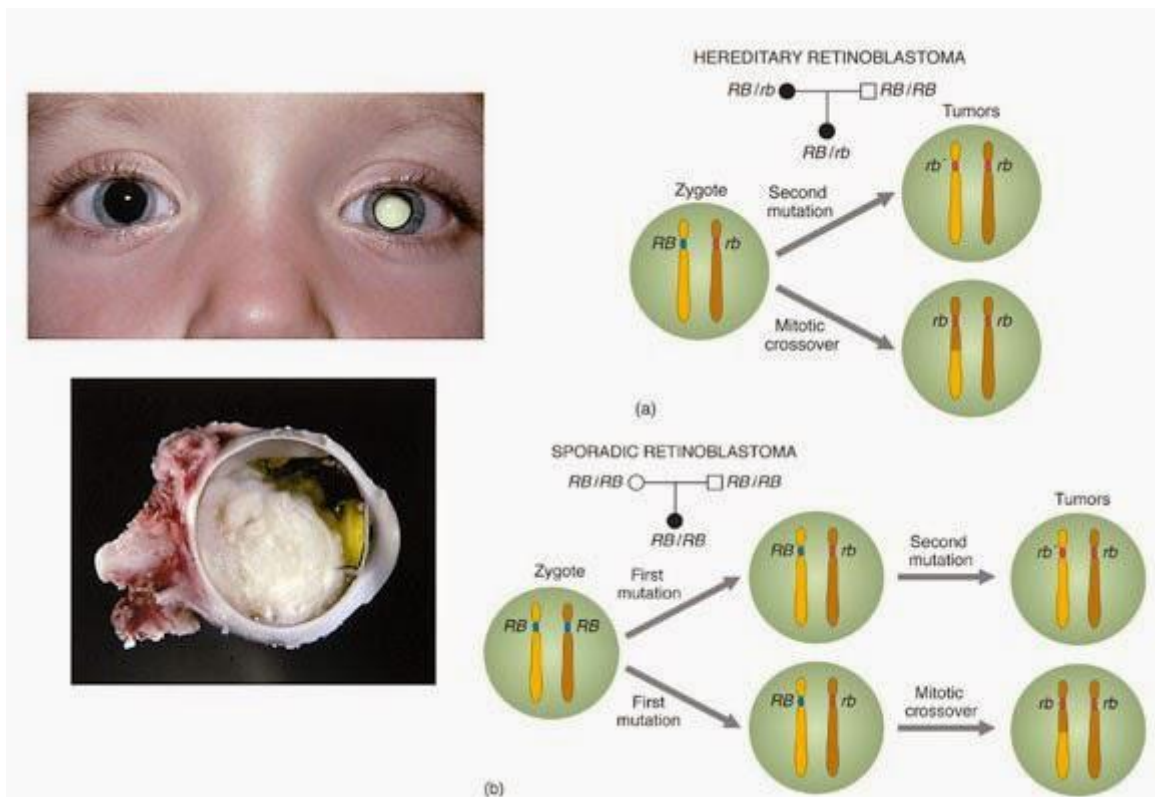


Figura. 3: Las alteraciones en el gen Rb1 que provocan retinoblastoma se encuentran en el cromosoma 13 (13q14), en el cual una parte del mismo no funciona bien o falta. Una parte del cromosoma 13 es responsable de controlar la división celular de la retina por esta razón en los niños con retinoblastoma la división celular de la retina continua sin control causando el tumor o

los tumores. Dependiendo cuando y en donde es el cambio del gen RB1, se pueden presentar dos tipos diferentes de retinoblastoma. (B. Gordon, MAF. Avery, 2001).

No obstante, un padre con mosaicismo está en riesgo de pasar la condición a uno o más niños. A sea de inicio familiar o esporádico, cada niño con retinoblastoma hereditario corre el riesgo de transmitir la mutación Rb1 en un 50%, en cambio el otro 50% tienen retinoblastoma esporádico y no hereditario. (Tabla.2)

Tumor Type	Heritable RB	Nonheritable RB
Eyes affected	Both Eyes (in 90–95% of cases) Single eye (remaining cases)	Single eye (100% of cases)
Age of onset	Usually less than 1 year	Variable; less than 1 year to 5 years
Presence of family history	Positive in 10–20% of newly diagnosed cases	Negative
Risk of second malignancy	At risk to develop pineal gland tumors, osteosarcoma, soft tissue sarcomas, melanoma and other cancers	No increase in risk to develop second tumors
Recurrence risk	50% risk of passing on an <i>RB1</i> mutation to an offspring	0–50% risk of passing on the mutation to an offspring depending whether or not the individual carries a germline <i>RB1</i> mutation

Tabla. 2: Tipos de tumor: Hereditario o no hereditario (A. Ramasubramanian; CL. Shields, 2012)

Diagnóstico del retinoblastoma

Hay dos signos reveladores especialmente frecuentes: la leucocoria y el estrabismo. La leucocoria es el signo de alerta en más del 50% de los casos; al principio, solo se identifica en determinados ángulos de visión y en ciertas condiciones de iluminación, pero se observa claramente en las fotografías con flash: un reflejo pupilar anómalo referido por los progenitores debe alertar al médico incluso si no se observa en la exploración (Figura. 4)

Figura. 4 I. Aerts et al. 2014



Figura 1. Leucocoria. Circunstancia del descubrimiento frecuente: un reflejo en blanco en la pupila indica la localización del tumor.

En condiciones normales el reflejo que se observa con el oftalmoscopio desde una distancia de 30 cm es de color rojizo. La ausencia del reflejo rojo o la aparición de un reflejo blanquecino que lo sustituye da origen a la entidad conocida como leucocoria. El reflejo del fondo del ojo puede estar totalmente ausente o tener una apariencia como aquella observada al

iluminar los ojos de un gato en la oscuridad, razón por la cual a la leucocoria también se le describe como reflejo de gato anaeróbico.

El reflejo rojo se obtiene haciendo incidir la luz del oftalmoscopio directo sobre la pupila del paciente. Se han desarrollado aparatos para provocar y analizar el reflejo rojo por medio de fotografías en niños preescolares, como el Photoscreener MTI y el SureSight autorrefractor de Welch-Allyn. Estos aparatos sirven para detectar cambios sutiles en el reflejo rojo de manera comparativa (ojo derecho vs. ojo izquierdo) con el fin de detectar padecimientos ambliopizantes. (JL. Berry et al. 2014).



Figura.5. Leucocoria en niño de 2 años (JL. Berry et al. 2014).

El estrabismo (figura.5), que se traduce una mala visión, se vuelve constante con rapidez y no se debe confundir con un espasmo de acomodación fisiológica del lactante. En muchos casos, los progenitores refieren estos síntomas, pero no son tenidos en cuenta por los médicos; solo se observan de forma retrospectiva cuando el diagnóstico de retinoblastoma se establece definitivamente varios meses después.

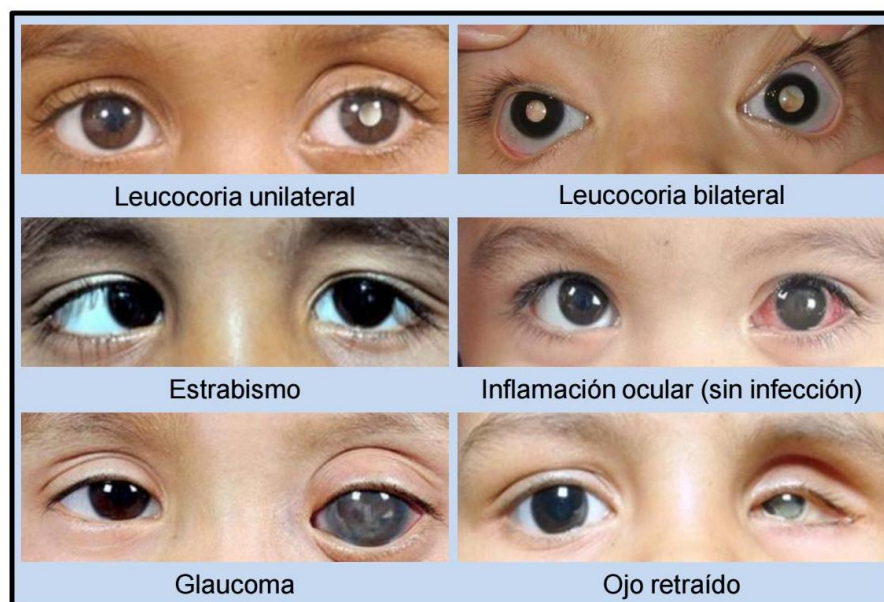


Figura. 6 : Signos del retinoblastoma. Leucocoria (90%) y estrabismo (35%) de los casos. Otros signos que se pueden encontrar, como disminución de la agudeza visual, pupila fija, hifem, hematomia, nódulos en el iris, pseudohipopion, hemorragias vítreas, proptosis e inflamación orbitaria. (SK. Houston, et al. 2011)

Sin embargo, una consideración precoz de estos síntomas puede permitir el diagnóstico en un momento en el que el volumen tumoral intraocular es menor y/o la morbilidad de los tratamientos puede reducirse. (I. Aerts et al. 2014)

El diagnóstico del retinoblastoma también se puede establecer durante una detección sistemática familiar (PR. Rothschild ET AL. 2011, pp. 25: 1555-61) o en un fondo de ojo que se efectúa por un síndrome malformativo que asocia un retraso pondoestatural y psicomotor, junto con una anomalía citogenética identificada que afecta a la región 13p14 (O. Baud et al. 1999; 55: 478-82). Otras circunstancias del diagnóstico son menos habituales y suelen corresponder a formas evolucionadas en las que los síntomas iniciales se han pasado por alto en ocasiones: signos inflamatorios locales, buftalmos, anisocoria, heterocromía iridiana, exoftalmos.

Diagnóstico positivo y diferencial

El diagnóstico suele establecerse mediante la exploración del fondo de ojo (FO) bajo anestesia general en un medio especializado (Figura. 7). Se observa un aspecto característico de tumor blanquecino, que se acompaña de una dilatación angiomasosa de los vasos (forma endofítica), a veces implantado en el polo posterior de la retina. En ocasiones, puede ser difícil visualizar los tumores si existe un desprendimiento de retina (forma exofítica) o una hemorragia vítrea. (I. Aerts et al. 2014).

El diagnóstico puede ser complejo solo en estas formas infrecuentes con aspecto atípico en el fondo de ojo: los principales diagnósticos diferenciales son la enfermedad de Coats (afectación retiniana unilateral, más frecuente en varones, con telangiectasias y exudados subretinianos de aspecto amarillento), la infección ocular por *Toxocara cani* (en un contexto epidemiológico y en niños mayores), la persistencia de un vítreo primitivo y algunas formas de uveítis que pueden simular las raras formas infiltrantes difusas de retinoblastoma.

Pruebas radiológicas, como la ecografía realizada durante en el fondo de ojo bajo anestesia y la resonancia magnética pueden contribuir al diagnóstico (Figura.7), al mostrar una masa endocular tisular vascularizada, que contiene microcalcificaciones en el 90% de los casos (HJ Brisse et al. 2001; 22: 499-504)

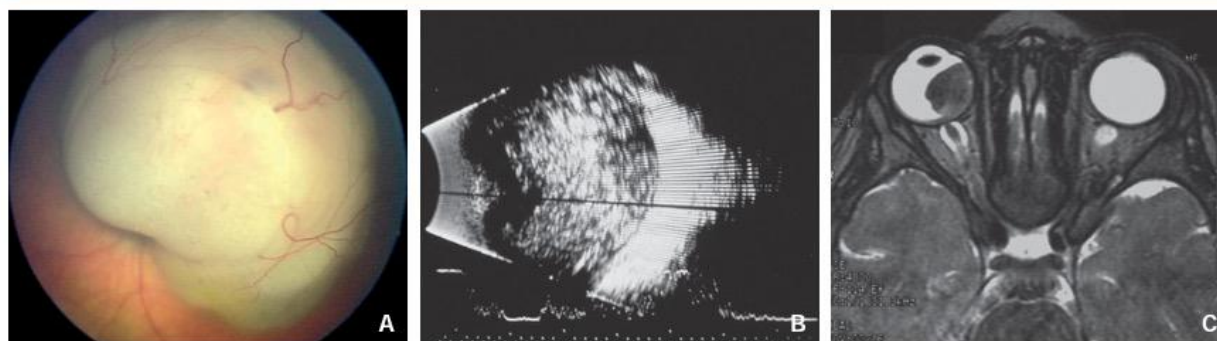


Figura 2. Exploración diagnóstica. El fondo de ojo muestra el tumor blanquecino (A). Se observa en la ecografía (B, corte axial) y la RM (C, secuencia sagital potenciada en T2) en forma de una masa tisular que contiene microcalcificaciones (forma exofítica con desprendimiento de retina).

Figura. 7 Exploración diagnóstica (I. Aerts et al. 2014)

Estudio de extensión intraocular

Según lo explica FL. Munier, en el Br J Ophthalmol, 2012; 96: 1084-7, se realiza mediante un fondo de ojo bajo anestesia, idealmente con oftalmoscopia indirecta con casco de Shepens y una lupa que permita visualizar toda la retina desde el polo posterior hasta la zona más anterior u ora serrata (porción más anterior de la retina).

Esta exploración, completa con la ecografía, precisa la unilateral o la bilateralidad de las lesiones, el número de tumores, su situación en la retina, su relación con la papila del nervio óptico y la mácula, sus dimensiones de diámetro y en grosor, así como la existencia de una invasión localizada o difusa del vítreo. En la actualidad, esta evaluación se completa en un medio especializado con fotografías del fondo de ojo mediante una cámara digitalizada que permite el registro y el seguimiento de los datos clínicos. El número de tumores es difícil de precisar en ocasiones en las formas intraoculares extensas. (Cuadro.2)

Clasificación de Reese-Ellsworth.

Grupo I	Tumor único o múltiple inferior a 4 dp, detrás del ecuador del ojo
Grupo II	Tumor único o múltiple, de 4-10 dp, detrás del ecuador del ojo
Grupo III	Tumor aislado superior a 10 dp, detrás del ecuador del ojo y/o cualquier tumor situado delante del ecuador del ojo
Grupo IV	Tumores múltiples, algunos de los cuales son superiores a 10 dp y tumor que llega a la ora serrata
Grupo V	Tumores que invaden más de la mitad de la retina y/o con diseminación en el vítreo

dp: diámetro papilar, equivalente a 1,5-1,75 mm.

Cuadro. 2: Cuadro de invasión retiniana (I. Aerts et al. 2014)

En la década de 2000, se utiliza la International Retinoblastoma Classification, debido al desarrollo de otras técnicas tratamiento conservador distintas a la radioterapia (Cuadro 3). La clasificación de Reese-Ellsworth se creó para prever la probabilidad de éxito de un tratamiento conservador por radioterapia externa, cuyas indicaciones son infrecuentes en la actualidad.

International Retinoblastoma Classification.

Grupo A	Pequeños tumores alejados de la fóvea y del nervio óptico	Pequeños tumores retinianos inferiores a 3 mm de diámetro: - situados a más de 3 mm de la fóvea o del nervio óptico - sin invasión del vítreo - sin desprendimiento de retina asociado
Grupo B	Todos los demás tumores exclusivamente retinianos	Tumores retinianos que abarcan menos del 50% del ojo: - sin invasión del vítreo - con desprendimiento de retina menor de 5 mm alrededor de la base tumoral
Grupo C	Invasiones localizadas del vítreo o invasiones prerretinianas	Tumores que ocupan menos del 66% del globo: - invasión vítrea mínima localizada - presencia de fragmentos prerretinianos localizados - desprendimiento de retina más extenso que en el grupo B - ausencia de masa subretiniana

Grupo D	Invasión vítrea o subretiniana difusa	Invasión vítrea masiva o subretiniana Masa subretiniana o intravítrea Desprendimiento de retina Glaucoma por cierre del ángulo
Grupo E	Factor de mal pronóstico para la conservación ocular	Masas tumorales que ocupan más de dos tercios del globo, sin potencial visual O afectación del segmento anterior o del cuerpo ciliar O glaucoma neovascular, hemorragia intravítrea, hifema, atrofia del globo ocular o aspecto de seudotumor inflamatorio

Cuadro 3. Clasificación Internacional del Retinoblastoma (I. Aerts et al. 2014)

Estudio de extensión locorregional

Se basa en la resonancia magnética (RM), que se utiliza en todos los casos de retinoblastoma, solo en los casos de pequeños tumores uni o bilaterales a distancia de la papila, que suelen diagnosticarse en el contexto del cribado. La RM es la técnica más sensible, pero requiere anestesia general para asegurar la inmovilidad completa del niño. (P. de Graaf et al. 2012; 42: 2-14).

Aunque es infrecuente en la actualidad, la extensión radiológica al nervio óptico retrolaminar debe buscarse con atención, sobre todo en los tumores que afecten a la papila, porque modifican la estrategia terapéutica (HJ. Brisse, 2007; 37: 649-56). Es posible individualizar la extensión extraescleral, pero la precisión de la RM para predecir la invasión coroidea aún es imperfecta. Además de la invasión orbitaria, la RM permite buscar posibles extensiones ganglionares, una posible extensión meníngea (en los caos de extensión a nervio

óptico) y verificar la ausencia de tumor neuro ectodérmico primario en la región pineal o supraselar (P. de Graaf et al., 2012; 109: 535-44).

Estudio de extensión a distancia

En la actualidad, se utiliza la clasificación internacional que integra la extensión locorregional y a distancia (Cuadro 4) (C. Chantada et al. 2006; 47: 801-5). El estudio de extensión en busca de metástasis es inútil en la mayoría de los retinoblastomas. Actualmente, se realiza en las formas con afectación extra retiniana, comprobada mediante el estudio histológico de la pieza de enucleación, o en las formas con afectación extraocular de entrada, que se han vuelto excepcionales en los países desarrollados. En estos casos, se realiza un estudio citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) y un estudio citológico e histológico de la médula ósea. La gammagrafía ósea y la RM del eje espinal solo se llevan a cabo en los casos de afectación orbitaria y/o de metástasis ganglionares (pretraquianas o cervicales) y/o a distancia.

Clasificación internacional de los retinoblastomas.

Estadio 0	Tratamiento conservador
Estadio I	Enucleación, resección microscópica completa
Estadio II	Enucleación, resección microscópica incompleta
Estadio III	Extensión regional: - afectación de los tejidos blandos orbitarios - extensión ganglionar cervical o pretrágica
Estadio IV	Enfermedad metastásica: - metástasis hematógenas, sin afectación del SNC - metástasis del SNC con o sin otra afectación locorregional o metastásica

SNC: sistema nervioso central.

Cuadro. 4: Clasificación Internacional de los retinoblastomas (C. Chantada et al., 2006)

Retinoblastoma Trilateral

El retinoblastoma trilateral es un síndrome bien reconocido que se presenta en 5 a 15 % de los pacientes con la forma hereditaria del retinoblastoma. Se define por la formación de un tumor neuroblástico en la línea media intracraneal que, por lo general, se presenta entre los 20 y 36 meses de vida (MC de Jong, WA. Kors, P. de Graaf, et al., 2014: 15: 1157-67).

En los Estados Unidos, el retinoblastoma trilateral ha sido la principal causa de muerte por retinoblastoma en los primeros 10 años de vida. (LE Blach, B McCormick, DH Abramson, et al., 1994; 29: 729-33). Puesto que los pacientes con retinoblastoma trilateral tienen un pronóstico adverso, y ya que la detección temprana y el tratamiento radical aparentemente mejoran la supervivencia, parece que los exámenes de detección periódicos con neuroimágenes permiten la detección de la mayoría de casos dentro de los 2 años del diagnóstico inicial (MC de Jong, WA. Kors, P. de Graaf, et al., 2014: 15: 1157-67).

Se recomienda que se lleve a cabo de manera rutinaria una IRM encefálica inicial en el momento del diagnóstico porque esta puede detectar el retinoblastoma trilateral en un estadio subclínico. En una serie de pacientes poco numerosa, la tasa de supervivencia general a 5 años fue de 67 % en los pacientes con detección inicial de la enfermedad, en comparación con 11 % en el grupo de diagnóstico tardío (F. Rodjan, P. de Graaf, Hj. Brisse, et al., 1994: 29: 729-33).

Aunque no está claro si el diagnóstico temprano logra mejorar la supervivencia, se ha recomendado la IRM a intervalos de hasta 6 meses durante 5 años en los pacientes en quienes se sospecha una enfermedad hereditaria o que tienen enfermedad unilateral con antecedentes familiares confirmados. Por lo general, se evitan las exploraciones con tomografía

computarizada para la detección de rutina en estos niños dado el riesgo de la exposición a la radiación ionizante. (T. Kivela, 1999; 17: 1828-37).

Una glándula pineal quística, que por lo común se detecta con la IRM de vigilancia, debe diferenciarse de una variante quística de pineoblastoma. Se notificó que la incidencia de quistes pineales es de 55,8 % en niños que no tienen retinoblastoma. (S. Sirin, MC. De Jong, P. Galluzi, et al.; 2016, 58: 713-21).

En un estudio de casos y controles que incluyó a 77 niños con retinoblastoma y 77 controles, se encontró que la incidencia de quistes pineales fue semejante (61 y 69 %, respectivamente), y el tamaño y volumen de la glándula pineal no varió de manera significativa entre los grupos. (TT. Pham, E. Siebert, et al.; 2015, 359 (1-2): 185-92). Sin embargo, se describió un componente quístico en casi el 57 % de los pacientes con retinoblastoma trilateral confirmado por estudios histológicos y un aumento excesivo en el tamaño de la glándula pineal debe considerarse como un parámetro sólido que indica un proceso neoplásico. (TT. Pham, E. Siebert, et al.; 2015, 359 (1-2): 185-92).

Neoplasias subsiguientes

Los sobrevivientes de retinoblastoma tienen un alto riesgo de presentar una neoplasia subsiguiente (NS). Por eso se incluyen algunos de los factores que influyen en este riesgo:

Retinoblastoma hereditario.

Los pacientes de retinoblastoma hereditario tienen un aumento marcado de la incidencia de NS, que es independiente del tratamiento con radioterapia. (ET. Shihara, T. DeWees, SM. Perkins, 2014; 61: 116-9). En una serie alemana de 643 pacientes con retinoblastoma hereditario, la quimioterapia con radioterapia, o sin esta, fue el único factor de riesgo significativo de inicio de segundos cánceres fuera de la región periorbitaria. (P. Temming, M. Arendt, A. Viehmann, et al., 2017)

Es posible que haya una relación entre el tipo de mutación en RB1 y la incidencia de NS; la pérdida completa de actividad en RB1 se relaciona con una incidencia más alta de NS. (O. Fletcher. D. Easton, K. Anderson, et al., 2004; 96: 357-63). Con el aumento de la supervivencia de los pacientes de retinoblastoma hereditario, se ha hecho evidente que ellos también están en riesgo de cánceres epiteliales tarde en la edad adulta. Se ha descrito un marcado aumento de mortalidad por cáncer de pulmón, vejiga y otros cánceres epiteliales. (T. Marees, FE. Van Leeuwen, MR. De Boer, et al., 2009).

Y según RA. Kleinerman et al., 2012, los sobrevivientes de retinoblastoma hereditario, las personas con una mutación heredada en la línea germinal tienen un riesgo un poco más alto de NS que las que tienen una mutación de novo; según parece este aumento es más importante para el melanoma.

Tratamiento previo del retinoblastoma con radioterapia

Según Abramson et al., 1997, en una investigación, se notificó que la incidencia acumulada de NS es de 26 % (\pm 10 %) en pacientes no irradiados y de 58 % (\pm 10 %) en pacientes irradiados, 50 años después del diagnóstico de retinoblastoma —una tasa anual de alrededor de 1%. En una serie alemana de 633 pacientes con retinoblastoma hereditario se observó una supervivencia a 5 años de 93 %; no obstante, 40 años después, solo 80 % de los pacientes sobrevivieron, la mayoría padeció de NS causadas por radiación (cociente de riesgos instantáneos, aproximadamente 3).

En otros estudios, en los que se analizaron cohortes de pacientes que recibieron radioterapia con planificación y técnicas de administración más avanzadas, se notificaron tasas de NS de alrededor de 9,4 % en pacientes no irradiados y de 30,4 % en pacientes irradiados. (RA. Klenerman, MA. Tucker, RE. Tarone, et al., 2005).

En un estudio sin aleatorización realizado por RV. Sethi et al., 2014, en el que se compararon dos cohortes contemporáneas de pacientes con retinoblastoma hereditario tratados con terapia con fotones ($n = 31$) o terapia con protones ($n = 55$), la incidencia acumulada a 10 años de NS fue significativamente diferente en los dos grupos (0 % para la radiación con protones vs. 14 % para la radiación con fotones, $P = 0,015$). Se necesitará un seguimiento más prolongado para definir mejor el riesgo de NS relacionadas con la radiación con protones.

La NS más común es el sarcoma, en especial, el osteosarcoma, seguido de sarcoma de tejido blando y melanoma; si bien estas neoplasias malignas se pueden presentar dentro y fuera del campo de radiación, la mayoría son inducidas por la radiación. El efecto cancerígeno de la radioterapia se relaciona con la dosis administrada, en particular, para sarcomas subsiguientes; se observa un aumento por etapas en todas las categorías de dosis. En pacientes irradiados, dos

tercios de las NS se presentan dentro del tejido irradiado y un tercio, fuera del campo de radiación. (A. MacCarthy, AM. Bayne, PA. Brownbill, et al., 2013; 108: 2455-63).

Edad en el momento de la radioterapia.

Al parecer el riesgo de NS depende de la edad del paciente en el momento en que se administra la radioterapia de haz externo (RHE); en particular, en niños menores de 12 meses; además la edad parece afectar los tipos histopatológicos de NS. (AC. Moll, SM. Imhof, et al., 2001).

NS previas

T. Marees, et al., 2001 menciona en una investigación que, quienes sobreviven a una NS tienen un riesgo siete veces mayor de presentar otra NS, y el riesgo aumenta tres veces más para los pacientes que reciben radioterapia.

La cuestión del equilibrio entre el control tumoral a largo plazo y las consecuencias de la quimioterapia no se ha resuelto. La mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia se exponen a etopósido, que se ha relacionado con leucemia secundaria en pacientes sin predisposición al cáncer, pero en tasas moderadas en comparación con los riesgos vinculados a la RHE para el retinoblastoma hereditario. A pesar de que se sabe del aumento de riesgo de leucemia mieloide aguda (LMA) relacionado con el empleo de etopósido, los pacientes con retinoblastoma hereditario no tienen riesgo alto de padecer esta NS. (K. Turaka, CL. Shields, AT. Meadows, et al. 2010).

Gombos 2001, en un informe inicial realizado mediante encuestas informales, se describió a 15 pacientes que presentaron LMA después de la quimioterapia. La mitad de los pacientes también recibió radioterapia. Este hallazgo no se corroboró en estudios formales. En un estudio de una sola institución con 245 pacientes que recibieron etopósido, solo 1 paciente padeció de leucemia promielocítica aguda después de 79 meses.(DS. Gombos, J. Hungerford, DH. Abramson, et al., 2015; 160: 953-8)

Además, en el Surveillance, Epidemiology, and End Result Registry (SEER) Program se calcularon las tasas de incidencia estandarizadas de neoplasias malignas hematopoyéticas secundarias en 34 867 sobrevivientes de cáncer infantil. El cociente entre la incidencia observada y la esperada de LMA secundaria en pacientes que recibieron tratamiento para retinoblastoma fue de 0.

La supervivencia a partir de NS es definitivamente subóptima y varía ampliamente entre los estudios. Sin embargo, dados los avances en el tratamiento, es fundamental que todas las NS en los sobrevivientes de retinoblastoma se traten con intención de curar. (AC. Moll, SM. Imhof, LM. Bouter, et al., 1997; 18: 27-34).

Tratamiento: Principios generales

Las indicaciones de los distintos tratamientos ya sea cirugía, radioterapia, quimioterapia y de sus combinaciones se establecen en función del estudio de extensión inicial. Se establecen con el objetivo de garantizar la mejor tasa de curación de este cáncer, de minimizar las secuelas visuales y estéticas posteriores, así como de reducir el riesgo a un segundo tumor. Las indicaciones, la realización, la evaluación y el seguimiento de estos tratamientos obligan a

llevarlos a cabo en un medio onco-oftalmológico pluridisciplinario especializado. (I. Aerts, L. Lumbroso, et al.Ç; 2006; 1:31). Este apartado de tratamiento será abordado con mayor a fondo en el capítulo IV de la revisión bibliográfica.

Enucleación

La enucleación de un globo como tratamiento de una enfermedad ocular fue descrita por primera vez por Bartish en 1583 (CM. Luce, 1970). La técnica moderna de esta cirugía fue descrita por Farrell y Bonnet en 1885. En el mismo año Mules reportó el uso del primer implante orbitario posterior a una evisceración (HP. Gougelmann, 1970). Desde hace más de 100 años existe controversia respecto a la escogencia entre enucleación o evisceración, sin embargo, ésta última se ha vuelto muy popular en los últimos tiempos.

Se han utilizado a través de los años, diferentes tipos de materiales para implantes dentro de los cuales cabe nombrar las esferas de acrílico y silicona, y algunos implantes a los cuales se pueden fijar los músculos extraoculares, como los implantes de Allen y Iowa (DM. Moshfeghi, AA. Moshfeghi, PT. Finger, 2000; 44: 277-301). El injerto lipodérmico, como alternativa, es un autoinjerto, el cual puede reabsorberse en un 40% de su volumen inicial (RD. Lisman, BC. Smith, 1987).

Actualmente los implantes esféricos porosos (polietileno poroso e hidroxiapatita) son los más ampliamente usados en el mundo. La hidroxiapatita es un material derivado de los corales del género Porites, que se introdujo como implante intraorbitario en 1985 por Perry (AC. Perry, 1990; 8: 75-81). Estos implantes porosos son elaborados con materiales biocompatibles, no

tóxicos e hipoalergénicos, que permiten su integración por medio de un crecimiento fibrovascular, lo cual le confiere ventajas, relacionadas con un menor porcentaje de extrusión o migración y menos incidencia de infecciones secundarias. Además, este material permite la perforación de un túnel dentro del mismo y la colocación de un vástago, que va a aumentar considerablemente la movilidad de la prótesis (DR. Jorgan, et al., 1999; 106: 505-12).

Criterios de riesgo histológico

Los objetivos del análisis histológico son confirmar el diagnóstico de retinoblastoma, evaluar la calidad de la respuesta tumoral a una posible quimioterapia primaria e identificar los factores de riesgo de recidiva local o de extensión metastásica.

Para llegar a este análisis se debe basar en el estudio de toda la pieza de enucleación, que debe incluirse en parafina en su totalidad. El único diagnóstico diferencial que se encuentra en esta práctica es el del meduloepitelioma. Los dos factores principales de riesgo histológico con la infiltración masiva de la coriodes (células tumorales que alcanzan el tejido escleral) y, sobre todo, la infiltración del nervio óptico.

Desde este punto de vista, la localización del tumor respecto a la lámina cribosa es esencial y de los cortes histológicos deben ser de una calidad irreprochable. La infiltración tumoral del nervio óptico más allá de la lámina cribosa (infiltración poslaminar) es un factor de riesgo reconocido. Las determinaciones de los factores de riesgo histológicos orientan a las indicaciones de los tratamientos adyuvantes. (X. Sastre, GL. Chantada, et al., 2009; 133: 1199-202).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Diseño de estudio

Revisión bibliográfica.

Población de estudio

Para la realización de la investigación se hizo una revisión bibliográfica de artículos del 2013 hasta la fecha, donde se tomaron en cuenta la población pediátrica y con diagnóstico de retinoblastoma.

Criterios de inclusión

Estudios o artículos nacionales e internacionales sobre retinoblastoma con data del 2013 a la fecha.

Artículos que incluyan el uso de la quimioterapia intra-arterial.

Revisiones que describan el manejo y tratamiento actual del retinoblastoma.

Criterios de exclusión

Bibliografía anterior al 2013.

Población mayor de 18 años,

Estudios cualitativos, descriptivos o transversales.

Fuente de datos

Se realizó una revisión sistemática en bases de datos bibliográficos en la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS)

Además, se realizó búsqueda en motores de bases de datos digitales como PubMed/MEDLINE.

Las búsquedas se realizaron manualmente, en los idiomas de español e inglés.

Restricciones y limitaciones

No es un artículo primario basado en una investigación original de estudio.

Información escasa en Costa Rica.

Repetición de artículos de autores diferentes.

Presupuesto

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra a la Universidad, puesto que consiste únicamente en la recolección de información obtenida por revisión de estudios y artículos.

Palabras claves

Retinoblastoma, pediatría, tratamiento, tumor ocular, Costa Rica, revisión bibliográfica, cohortes, investigación cuasi-experimental, artículos de revisión.

Ophthalmology, childhood retinal cancer, retinal gene expression, non-familial retinoblastoma tumours, familial retinoblastoma tumours, review articles.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS

Actualmente existen tratamientos más nuevos han dado como resultado un aumento en el rescate del globo ocular y la preservación de la visión. Las modalidades de tratamiento ampliamente utilizadas en la práctica actual incluyen quimioterapia (intravenosa y / o intraarterial), termoterapia con láser, crioterapia, braquiterapia con placa radiactiva y enucleación para casos avanzados. Ha habido un cambio en el uso de la radioterapia de haz externo. (C. Roomasa, Y. Jithin, 2016)

Aunque efectiva, la radiación se ha abandonado en gran parte debido a los efectos secundarios locales y al riesgo de neoplasmas secundarios dentro del campo de radiación. Ha habido un aumento correspondiente en el uso de quimioterapia y técnicas locales de preservación del globo ocular.

En muchos centros en todo el mundo, la quimioterapia sistémica (o intravenosa) se administra como un régimen de 3 medicamentos que consiste en carboplatino, etopósido y vincristina. La quimioterapia intraarterial es una técnica más nueva mediante la cual el agente quimioterapéutico (predominantemente melfalán) se administra directamente a través de la arteria oftálmica, lo que permite el tratamiento selectivo de los tumores oculares a la vez que se minimiza la toxicidad sistémica. (S. Suzuki, Y. Fujiwara, et al., 2015; 10: 164-72).

Esta técnica fue concebida por el Dr A. Reese en Nueva York mediante el uso de quimioterapia intracarotídea. Fue perfeccionada por investigadores japonés con el fin de evitar la enucleación en pacientes que no la aceptaban por razones culturales. (A. Dres, et al., 2015).

La técnica desarrollada por este grupo consistió en la aplicación de catéter desde la arteria femoral hacia la arteria carótida y luego la arteria oftálmica, para la infusión de una solución de quimioterapia utilizando melfalán selectivamente en el ojo utilizando un catéter balón.

Según A. Dres et, al., 2015, los investigadores señalaron que la técnica no es completamente selectiva en la administración ocular ya que existe regiones vasculares intracraniales que reciben altas dosis de melfalan a través de ramas cavernosas de la arteria carótida interna.

Posteriormente, D. Abramson et al., 2008, en Nueva York, optimizaron la técnica de administración intra-arteria oftálmica en forma supra-selectiva por inyección directa a través de la arteria oftálmica. En este caso, al cateterizarse directamente la arteria oftálmica sin necesidad del uso de un balón, se pudo lograr una administración denominada "superselectiva" ya que, con esta técnica, se accedía directamente a la arteria oftálmica.

Quimioterapia Intra-Arterial

G. Gómez, M. Bernal, J. Higuera, et al., 2014; detallan el procedimiento, el cual se lleva a cabo con el paciente en decúbito supino sobre la mesa de angiografía en la sala de hemodinamia, bajo anestesia general. Previa asepsia de la región inguino femoral derecha, colocación de campos estériles e infiltración subcutánea con lidocaína simple, se realiza una punción percutánea de la arteria femoral común con aguja de calibre 22 G, y mediante técnica de Seldinger, se coloca introductor arterial 4 o 5 Fr, dependiendo del peso del paciente.

El paciente debe recibir una dosis de anticoagulante (heparina 70/UI/kg de peso) antes del cateterismo. A través del introductor se pasa un catéter arterial cerebral que se sitúa en la carótida interna. Como parte del protocolo, se practica una angiografía diagnóstica de la circulación intracraneal para la valoración inicial, así como para la localización de la arteria oftálmica. (Figura. 4A).

Posteriormente, se cateteriza de manera selectiva la arteria oftálmica mediante un micro catéter de 1.2 hasta 1.8 Fr de calibre, el cual se aboca al infundíbulo de la arteria oftálmica (Figura.4B). Se adquiere una imagen con sustracción digital de dicha arteria para verificar la posición del micro catéter y la existencia de variantes anatómicas (Figura.8, 9 y 10)

Figura. 8: Las ilustraciones representan orígenes de la arteria oftálmica normal y variante. La arteria oftálmica se origina más comúnmente de la arteria carótida interna (a); sin embargo, a veces también surge de la arteria meníngea media (b). Se notan las ramas normales de la arteria oftálmica. (E. Wyse, J. Handa. A. Friedman, M. Pearl, 2016).

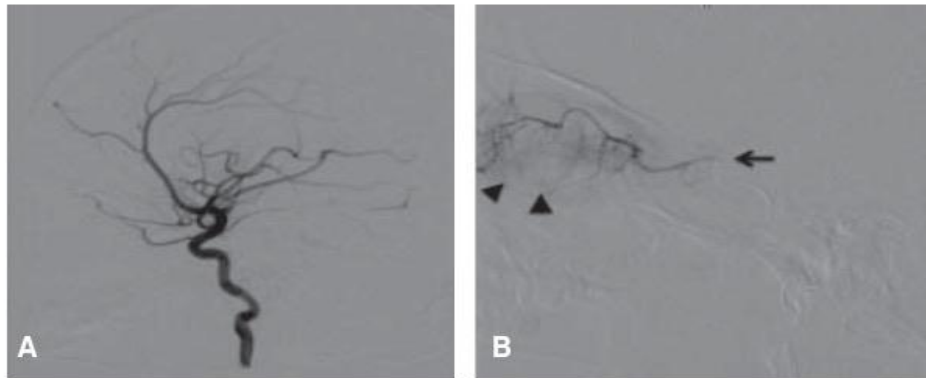


Figura 3. Angiografía cerebral y de la arteria oftálmica.

(A) Proyección lateral de la circulación intracraneal con catéter en el segmento cervical de la carótida interna, como parte del protocolo de la valoración inicial. **(B)** Microcatéter abocado en la arteria oftálmica (flecha) con disparo de contraste que demuestra la circulación del globo ocular (cabezas de flecha). Una vez ubicado el microcatéter en esta localización, se procede a realizar la infusión del quimioterapéutico.

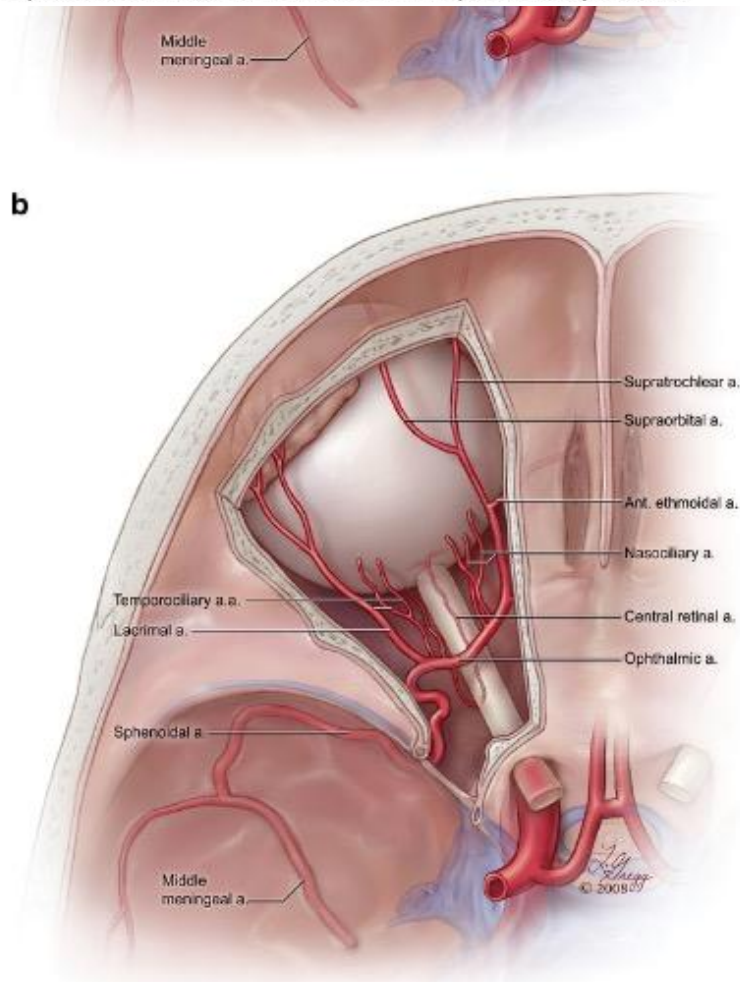


Figura. 9y 10 (G. Gómez, M. Bernal, J. Higuera, et al., 2014).

Con el micro catéter adecuadamente posicionado, se administra la quimioterapia intra-arterial con infusión manual del medicamento previamente preparado por el oncólogo pediatra, en una cantidad no mayor de 59 mL, con una velocidad de infusión de 1 mL por cada 3 minutos, en un tiempo total aproximado de 30 minutos por fármaco (en caso de tratarse de dos fármacos, la infusión de verá durar una hora). (G. Gómez, M. Bernal, J. Higuera, et al., 2014).

Al finalizar la administración de la quimioterapia, se realiza un nuevo control angiográfico tanto de la arteria oftálmica como de la circulación intracraneal. Se retira el catéter, el introductor arterial, y se realiza compresión digital en el sitio de punción por 15 minutos para realizar hemostasia. El paciente es vigilado durante 24 horas posteriores al procedimiento con monitorización de signos vitales, y de no existir complicaciones, puede ser dado de alta para continuar con la evaluación de manera ambulatoria.

Agentes terapéuticos

La mayoría de las series hasta la fecha han informado sobre el uso de melfalán intravítreo para tratar las semillas vítreas refractarias o recurrentes en la retinoblastoma. Otros agentes quimioterapéuticos, como topotecán, terapias de combinación y otros, se han utilizado en menor medida.

Melfalán:

Melfalán es un agente alquilante derivado de la mostaza nitrogenada citotóxica que inhibe la síntesis de ADN y ARN. Primero se utilizó como tratamiento de mieloma múltiple, melanoma y cáncer de ovario. Su aplicación en retinoblastoma se descubrió a través de ensayos de quimio sensibilidad in vitro de varios agentes anticancerígenos y sus efectos sobre las células de retinoblastoma (M. Inomata, A. Amoli, 2014; 130: 1268-71.) De los 12 medicamentos contra el cáncer investigados, el melfalán fue el más eficaz.

El hidrocloreuro de melfalán está disponible comercialmente como polvo liofilizado de 50 mg, que se puede reconstituir en condiciones estériles con cloruro de sodio al 0,9% libre de conservantes. Un método para la composición de melfalán para uso intravítreo se ha descrito previamente (FP. Manjandavida, CL. Shields, 2015; 63: 141). Brevemente, se agregan 10 ml de solución salina normal libre de conservantes al 0,9% al polvo de melfalán para preparar una concentración de 5 mg / 1 ml. La mezcla se agita completamente hasta que todo el polvo se disuelva y la solución esté clara. A continuación, se inyecta un volumen de 1 ml de esta solución de melfalán en un vial estéril evacuado al que se añaden 24 ml de cloruro de sodio al 0,9%, lo que da como resultado una solución de 0,2 mg / ml (200 lg / ml).

El melfalán reconstituido (0,3 ml) se transfiere posteriormente a una jeringa Luer-Lok de 1 ml a través de un filtro de 5 ml. La dosis deseada se obtiene ajustando el volumen en la jeringa en consecuencia (20 lg / 0.1 mL, 25 lg / 0.125 mL o 30 lg / 0.15 mL). Una consideración importante en el uso de melfalán es que el medicamento tiene una vida media corta y, por lo tanto, se debe administrar dentro de 1 hora de la mezcla en la farmacia de quimioterapia (FP. Manjandavida, CL. Shields, 2015; 63: 141).

Topotecan:

El topotecan intravítreo se ha utilizado en menor medida, en estudios con animales, y también en algunas series pequeñas en humanos, mostrando resultados iniciales prometedores (P. Schaiquevich, AM. Carbo, E. Buitrago, et al., 2014; 34: 1719-27). Topotecan es un inhibidor de topoisomerasa. Es un análogo sintético, soluble en agua, del compuesto químico natural camptotecina, que es un alcaloide quinolítico citotóxico aislado de la especie arbórea *Camptotheca acuminata*.

Topotecan se ha usado tradicionalmente para tratar el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón y otros cánceres, pero el trabajo inicial ha mostrado resultados prometedores para su aplicación en la retinoblastoma (P. Schaiquevich, AM. Carbo, E. Buitrago, et al., 2014; 34: 1719-27). Igual que con el melfalán, el clorhidrato de topotecan se puede reconstituir utilizando solución salina normal estéril al 0,9% para obtener una concentración de 20 µg / 0,1 ml.

Topotecan tiene una vida media más larga en comparación con el melfalán, lo que proporciona ciertas ventajas prácticas con limitaciones menos rigurosas en el tiempo de transporte desde la farmacia de quimioterapia hasta la sala de operaciones. (S. Suzuki, Y. Fujiwara, et al., 2015; 10: 164-72).

Terapia de combinación

Los tratamientos combinados (como melfalán intravítreo y topotecán) pueden tener un efecto sinérgico y potencialmente lograr un mayor control tumoral con menos inyecciones. En 1 serie pequeña, una combinación de topotecan intravítreo con melfalán condujo al control de la

siembra vítrea, requiriendo solo 1 a 3 inyecciones, en comparación con un régimen de 6 inyecciones más estándar (F. Ghassemi, CL. Shiedls, H. Ghadimi, et al., 2014; 132: 936-41).

En otra serie de casos intervencionistas retrospectivos de 40 ojos consecutivos con semillas vítreas residuales después de la quimioterapia estándar, se logró un control local sostenido con aproximadamente 4 tratamientos de melfalán intravítreo (20-30 lg) y / o topotecan (20 lg) a los 3 años de seguimiento (CL. Shields, AM. Carcaboso, E. Buitrago, et al., 2016; 36: 1184-90).

Manejo y terapia convencional de retinoblastoma

Actualmente existen diferentes formas de manejo y tratamiento del retinoblastoma y que conforme avanzan las décadas han sido actualizadas. Todo va a depender del grado y afectación del retinoblastoma a nivel ocular.

Para optimizar los diferentes tipos de tratamiento, es necesario que su planificación esté a cargo de un equipo multidisciplinario de especialistas, un oncólogo pediátrico, un oftalmólogo y un radioncólogo.

Los objetivos del tratamiento para salvaguardar la vida del paciente (M. Chintagumpala, P. Chevez, EA. Paysse, et al., 2013; 10: 1237):

- Erradicar la enfermedad para salvar la vida del paciente.
- Preservar la vista tanto sea posible.

- Disminuir el riesgo de secuelas tardías del tratamiento; en particular, neoplasias subsiguientes.

El tratamiento del retinoblastoma se debe de adaptar a la carga de enfermedad intraocular y extraocular, la lateralidad de la enfermedad, el estado de la línea germinal del gen *RBI* y la posibilidad de preservar la vista. En los pacientes que tienen la enfermedad intraocular, incluso aquellos con compromiso ocular bilateral, hay que tener un enfoque conservador que consiste en la reducción del tumor con quimioterapia intravenosa o en la arteria oftálmica, acompañada por terapia local intensiva, puede dar lugar a tasas altas de rescate ocular. (DH. Abramson, AW. Fabius, R. Issa, et al., 2015)

La radioterapia, uno de los tratamientos más eficaces y más antiguos para el retinoblastoma, se suele reservar para los casos de progresión de la enfermedad intraocular o extraocular. Muchos tratamientos que se consideraban el estándar de atención no han sido sometidos a estudio con métodos aleatorizados.

Enucleación

M. Vittorino, F. Serrano (2013) explican de manera detallada la forma en que se realiza la enucleación; la cual se realiza haciendo una peritomía de la conjuntiva y de la Tenon en 360° con tijeras de Wescott y hemostasia con diatermia bipolar. Se hace reparo de músculos rectos con gancho de estrabismo, disección de la Tenon adyacente y reparo con sutura doble armada de poliglactina 6-0, sección de las inserciones al globo ocular, sección de los músculos oblicuos. Posteriormente se realiza una sección del nervio óptico utilizando tijeras de enucleación,

procurando alcanzar la mayor profundidad posible dentro de la órbita. El globo es removido de la órbita y enviado a patología para su estudio correspondiente. Si el implante es poroso se cubre con esclera de banco y ésta se cierra con puntos separados en “U” (Poliéster 5-0) con los nudos intraesclerales. Luego se practican cuatro ventanas a la esclera para imbricar los músculos rectos dentro de las mismas y facilitar así la neovascularización del implante.

La cápsula de Tenon y la conjuntiva se cierran cada una con puntos separados en “U” (con Poliglactina 6-0). Cuando se utilizó implante de Oertli en la mayoría de los casos no fue necesario el recubrimiento con esclera, lo cual depende del volumen deseado por el cirujano para la reconstrucción (mayor volumen si se recubre). Para determinar el tamaño del implante a introducir en la órbita se utilizan probadores metálicos de diferentes dimensiones con el fin de elegir el más adecuado para cada paciente, mientras que en los casos de injerto lipodérmico el tamaño se determina según la experiencia del cirujano. En las evisceraciones, una vez realizada una peritomía de 360° en conjuntiva, la esclera se penetra con un cuchillete a nivel del limbo quirúrgico posterior entrando a cámara anterior. Se realiza una queratectomía completa con tijeras corneo-esclerales.

Posteriormente se realiza la remoción de todo el tejido uveal con espátula, cucharilla y torundas de gasa. Después se introduce el implante o el injerto lipodérmico dentro del casquete escleral. En este último se le pueden realizar a la esclera cortes de relajación con el fin de ampliar el continente.

El injerto lipodérmico se tomó siempre de la región de glútea superior derecha con un trépano diseñado para tal efecto. Al terminar el procedimiento se coloca un conformador plástico

en la cavidad conjuntival y un vendaje compresivo. El postoperatorio tiene usualmente una duración de 15 días con controles cada tercer día.

Al cabo de este periodo, al tener una adecuada cicatrización, los pacientes fueron remitidos al ocularista para adaptación de la prótesis ocular. La movilidad y apariencia estética fueron determinadas subjetivamente por el examinador mediante la simetría respecto al ojo contralateral y el contorno de los párpados.

Quimiorreducción

El objetivo de la quimiorreducción es reducir el tumor volumen en tumores intraoculares grandes (ICRB Grupo B a D), permitiendo así el uso de menos dañosa y más enfocada medidas terapéuticas para preservar la visión y evitar la enucleación. La quimioterapia más común y el protocolo utilizado actualmente consiste en vincristina, etopósido y carboplatino.

Reducción tumoral adecuada requiere de dos a seis ciclos de quimioterapia. Siguiendo dos ciclos de quimioterapia, Shields et al. han informado al 35% disminución en el diámetro base medio, disminución del 50% en espesor del tumor y resolución completa de la subretinia fluido en 76% de los casos.

También han informado al 25% recurrencia de semillas subretinianas cuando menos de seis ciclos se administraron en comparación con el 0% de recurrencia en los casos quien recibió

seis ciclos de quimioterapia. Por lo tanto, se cree que menos de seis ciclos de quimiorreducción puede no ser suficiente para destruir por completo la retina semillas. Además, el tratamiento focal es esencial para prevenir el tumor recurrencia Wilson et al. informó una recurrencia tumoral tasa de 92% en 36 ojos con retinoblastoma que fueron tratado con ocho ciclos de quimioterapia (vincristina y carboplatino) solo, sin consolidación tumoral.

Shields et al. informó una recurrencia tumoral en 45% de los casos en 7 años de seguimiento en casos tratados con quimioterapia solo en comparación con solo el 22% de recurrencia en aquellos donde la consolidación del tumor se realizó después de la quimiorreducción usando medidas de tratamiento focal.

Quimioterapia periocular

El principal problema con la quimioterapia sistémica es la recurrencia de las semillas vítreas y sub-retinianas. Se cree que esto puede ocurrir debido a la penetración limitada de agentes quimioterapéuticos administrados sistémicamente en los espacios sub-retinales y vítreos, que son avasculares.

El uso de técnicas locales de administración (periocular) permitir dosis efectivas más altas en estos sitios, estableciendo tratamiento al tiempo que limita los efectos secundarios sistémicos de quimioterapia. La mayoría de los centros usan carboplatino en una solución acuosa vehículo (el mismo que se usa para la terapia sistémica). A pesar de que carboplatino periocular ha sido reportado como prometedor beneficio terapéutico en el tratamiento de los grupos C y D retinoblastoma, se asocia con efectos adversos graves, incluyendo cambios de motilidad ocular,

necrosis grasa orbital, celulitis pseudopreseptal severa y necrosis isquémica con atrofia del nervio óptico que produce ceguera.

Estos se cree que los efectos secundarios son el resultado de una rápida dispersión de el agente quimioterapéutico. Por lo tanto, los ensayos clínicos son para evaluar los efectos del carboplatino periocular administrado en un sellador de fibrina que permite un lanzamiento controlado del medicamento en el espacio periocular.

Topotecan en sellante de fibrina también se ha probado por vía subconjuntival para tratar el retinoblastoma con éxito en el modelo de ratón de retinoblastoma.

Quimioterapia intraarterial, recientemente, inyección intraarterial del medicamento de quimioterapia melfalán en pacientes con retinoblastoma ha sido probado. Un grupo de investigadores japoneses (S. Suzuki, Y. Fujiwara, et al., 2015; 10: 164-72), han estado investigando administración intracarotídea de quimioterapia. Sin embargo, en sus estudios, muchos ojos también recibieron rayos externos radioterapia (EBRT) y melfalán intravítreo, haciendo es difícil determinar qué tan efectiva es la intraarterial las inyecciones serían si se usa solo.

Datos de una fase Ensayo clínico I / II realizado recientemente por Abramson y asociados ha demostrado buenos resultados después de directo inyecciones de melfalán intraóptica Usaron cateterismo selectivo de la arteria oftálmica, por lo tanto, teóricamente evitando la toxicidad para el cerebro. Visión estabilizada o mejoró en todos menos uno de los nueve pacientes inscritos en el

estudio. El perfil de efectos secundarios informado fue benigno. (I. Aerts, L. Lumbroso, M. Gauthier, et al., 2014).

Sin embargo, en el estudio también recibieron suplementos termoterapia, láser, braquiterapia o EBRT, haciendo es difícil determinar si este método es efectivo en el aumento de las tasas de salvamento del mundo por sí mismo. A pesar de su notable control para el retinoblastoma, particularmente recurrentes de las semillas tumorales después de otras terapias, algunas los autores sienten que la quimioterapia intraarterial debe ser usado con precaución. (I. Aerts, L. Lumbroso, M. Gauthier, et al., 2014).

Recientemente, Shields et al. han evaluado los efectos tóxicos de la irradiación de la fluoroscopia durante quimioterapia intraarterial para el retinoblastoma, y tienen advirtió que los efectos tóxicos acumulados de la irradiación después de múltiples sesiones de quimioterapia intraarterial podría ser cataratogénico y posiblemente carcinogénico.

Tratamiento local: Crioterapia y terapia con láser.

Los pacientes sometidos a tratamiento de rescate ocular siempre necesitan terapia local intensiva. Un oftalmólogo aplica el tratamiento local directamente en el tumor.

Crioterapia:

Se basa en la aplicación de una criosonda a la esclerótica en la vecindad inmediata del tumor retiniano. Se usa como tratamiento primario o con quimioterapia para tumores menores de 4 diámetros discuales (DD) ubicados en la parte anterior de la retina.

Terapia con láser:

Se puede usar como tratamiento primario de tumores pequeños, o combinada con quimioterapia para tumores más grandes. La fotocoagulación tradicional (láser de argón), en la que se aplicaba el rayo láser alrededor del tumor para incidir sobre la vasculatura del tumor se dejó de lado y dio paso a la termoterapia (láser de diodo). La termoterapia se administra directamente en la superficie del tumor mediante rayos de longitud de onda en el espectro infrarrojo. (JH. Francis, DH. Abramson, SE. Broise, et al., 2013; 97: 164-8).

Termoterapia:

También llamada terapia térmica transpupilar o TTT, se utiliza un tipo diferente de láser que se utiliza en el tratamiento de fotocoagulación. El láser aplica luz infrarroja para calentar el tumor. Las temperaturas no son tan altas como las utilizadas en la terapia de fotocoagulación, por lo que algunos de los vasos sanguíneos en la retina pueden salvarse. La termoterapia se puede usar solo para los tumores muy pequeños. (JS. Dome, C. Rodriguez, SL. Spunt, VM. Santana, 2014).

Medidas de consolidación focal

Según en la revisión que hicieron R. Rachna, V. Radhkrishan, S. Bakhshi (2013), las medidas que se deben de tomar en los tumores intraoculares tempranos (ICRB A-D) después de la quimiorreducción (dos a tres ciclos) o principalmente, e incluye las siguientes opciones:

- a) Fotocoagulación con láser: se utiliza para tumores no más de 2 mm de altura y ubicado más tarde a ecuador.
- b) Termoterapia: este es un método de calentamiento tumoral, donde el objetivo es alcanzar una temperatura de 42-60 grados, que está por debajo del umbral de coagulación. Se usa para tumores que no superan los 3 mm en basales dimensiones ubicadas en el polo posterior o periferia media y sin ningún tipo de siembra vítrea. Tiene un efecto sinérgico con quimioterapia y se puede utilizar junto con quimioterapia para tumores grandes.
- c) Crioterapia: se usa para tratar el orbe ecuatorial tumores pequeños que no superan los 3 mm de diámetro y 1.5 mm de espesor.
- d) Quimioterapia: todos los tumores situados en el polo posterior o en la retina media, con un diámetro de 15 mm o más sin siembra vítrea y no es adecuado para el tratamiento mediante crioaplicación o la termoterapia sola, puede tratarse usando una combinación de termoterapia transpupilar y quimioterapia.

Quimioterapia sistémica

La quimioterapia sistémica cumple con una función en los siguientes casos:

Para EM. Sullivan et al., (2014) y para la revista J Pediatr Hemato Oncol, sirve como tratamiento adyuvante para pacientes con características patológicas de riesgo alto. Se han utilizado diferentes esquemas de tratamiento para los pacientes con características patológicas de riesgo alto en la enucleación. La mayoría de los esquemas de tratamiento incluyen una

combinación de tres fármacos con vincristina, etopósido y carboplatino, ya sea solos o en alternancia con ciclofosfamida y una antraciclina.

Los pacientes con enfermedad extraocular se benefician de un tratamiento más radical. Aunque no se ha establecido el tratamiento estándar, se informó de reacciones favorables a los esquemas con cisplatino que incluyen consolidación con quimioterapia de dosis altas y rescate autógeno de células madre hematopoyéticas para los pacientes que tienen enfermedad extraorbitaria. (IJ. Dunkel, Y. Khakoo, NA. Kernan, et al., 2013; 55: 55-9).

Tratamiento quimiorreductor combinado con terapia local intensiva para pacientes sometidos a tratamiento de rescate ocular. (EM. Sullivan et al., 2014)

Quimioterapia intravítreo

Tratamiento en el que los medicamentos contra el cáncer se inyectan directamente en el humor vítreo (líquido gelatinoso en el interior del ojo). La quimioterapia intravítreo se usa para tratar el retinoblastoma que se diseminó al humor vítreo y volvió, o no mejoró después de otro tratamiento (F. Munier, M. Claire, A. Balmer, et al., 2013).

Quimioterapia debajo de la cápsula de Tenon (quimioterapia subconjuntival):

Para BP. Marr et al. (2013) la administración periocular de carboplatino, que produce altas concentraciones intraoculares de este fármaco, se emplea con frecuencia como abordaje de rescate ocular, en particular, cuando la carga tumoral vítrea es alta. Se administra el carboplatino en el espacio debajo de la cápsula de Tenon. En general, se combina con quimioterapia sistémica y terapias oftálmicas locales en pacientes con enfermedad vítrea. También se han observado reacciones favorables cuando se administra el topotecan debajo de la cápsula de Tenon.

Ante la formulación de nuevos tratamientos para el retinoblastoma, como la administración de quimioterapia por vía intraarterial o intravítreo, la quimioterapia debajo de la cápsula de Tenon ha caído en desuso en el entorno clínico. (AC. Mallipatna, H. Dimaras, HS. Chan, et al.; 2013; 129: 738-45).

Radioterapia

El retinoblastoma es una neoplasia maligna muy sensible a la radiación. Las dosis de radioterapia que oscilan entre 35 y 46 Gy generalmente producen remisiones a largo plazo. Debido a la necesidad de sedar a los niños pequeños y las complejidades de planificar la zona de irradiación. La radioterapia se usa en casos de progresión después de aplicar abordajes conservadores en pacientes con diseminación extraocular y como parte del tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica.

Los métodos más recientes de administración de la radioterapia se aplican con la intención de reducir los efectos adversos a largo plazo. Estos son la radioterapia de intensidad modulada y la radioterapia con haz de protones (radioterapia con partículas cargadas). (MJ, Krasin, BT. Crawford, HS. Chan, et al., 2012).

Braquiterapia o radioterapia con placas una de las indicaciones de la radioterapia con placas son los tumores solitarios con un diámetro que oscila entre 6 y 15 mm, grosor de 10 mm o menos y ubicación del tumor a más de 3 mm de la papila óptica o fovea. El radioisótopo que se usa con mayor frecuencia es el yodo I 125, aunque otros como el iridio Ir 192 y el rutenio Ru 106 también son eficaces. En combinación con el uso adecuado de quimioterapia y otras formas de consolidación focal, la braquiterapia puede ser muy eficaz para el tratamiento de tumores localizados en la retina que no son susceptibles a otros métodos de terapia local. (CL. Shields, A. Mashayekhi, H. Sun, et al., 2013; 113: 2087-92).

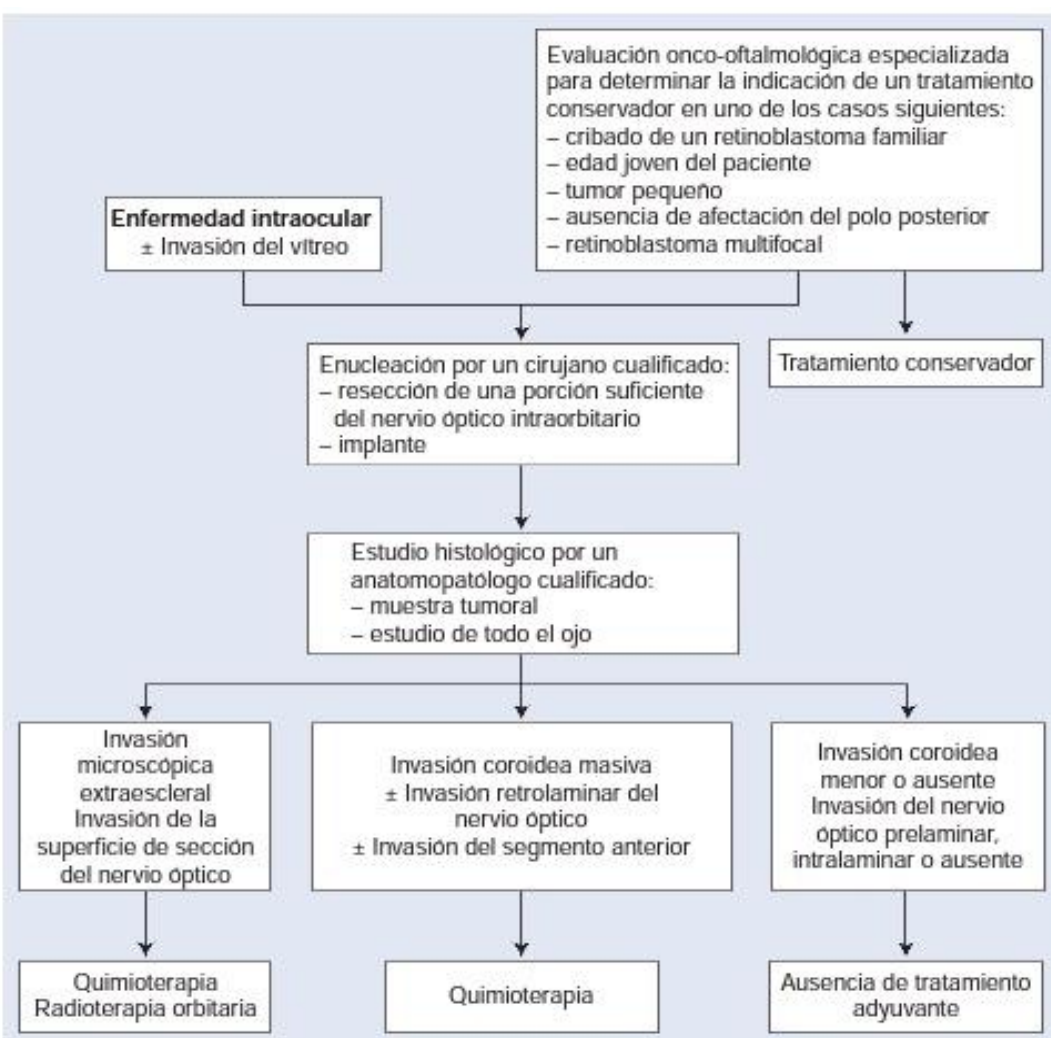
Retinoblastoma unilateral (Cuadro 5)

Enucleación: En la mayoría de las formas unilaterales (afectaciones intraoculares extensas que afectan a una parte considerable de la retina, que suele estar totalmente desprendida, con invasión de la cavidad vítrea) no hay posibilidad de tratamiento (CL. Shields, T. Gorry, JA. Shields, 2014; 41: 143-9), aunque en la actualidad esto es controvertido desde la aparición de las técnicas de inyección intraarterial de melfalán.

Sin embargo, en algunos casos la extensión local del tumor, ya sea buftalmos que afecta el nervio óptico, hace que la cirugía sea peligrosa y que sólo pueda realizarse después de una quimioterapia neoadyuvante de reducción tumoral (I. Aerts, L. Lumbroso, M. Gauthier, et al., 2014).

Los criterios de calidad de enucleación son los siguientes:

- Sección del nervio óptico a un nivel lo más posterior posible en la cavidad orbitaria.
- Ausencia de ruptura del globo ocular.
- Colocación de un implante orbitario, en la mayoría de los casos actualmente de hidroxiapatita natural, lo que limita el riesgo de rechazo y permite una mejor movilidad subsiguiente de la prótesis.
- Toma de muestras tumorales en asociación con el anatomopatólogo para los estudios genéticos que pueden proporcionar una información genética muy valiosa de los pacientes y de su familia.



Cuadro 5: Esquema de decisiones para el tratamiento del retinoblastoma unilateral. (I. Aerts, L. Lumbroso, M. Gauthier, et al., 2014).

Indicaciones y modalidades de los tratamientos adyuvante

En las situaciones de alto y de bajo riesgo, existe un consenso terapéutico:

- Tratamiento adyuvante mediante radioterapia de la cavidad orbitaria y quimioterapia convencional en el grupo de alto riesgo.
- Ausencia de indicación de un tratamiento adyuvante según la mayoría de los autores en el grupo de bajo riesgo.

Sin embargo, en las formas de alto riesgo, el papel de la quimioterapia intensiva con soporte de células madre hematopoyéticas no está claramente definido. Las indicaciones, que no se basan en ningún estudio aleatorizado, están sujetas a una controversia mucho mayor en los grupos de riesgo intermedio en caso de afectación coroidea masiva aislada. En cambio, en la actualidad se recomienda en caso de afectación retrolamiar del nervio óptico.

Quimioterapia citotóxica activas e indicaciones de radioterapia

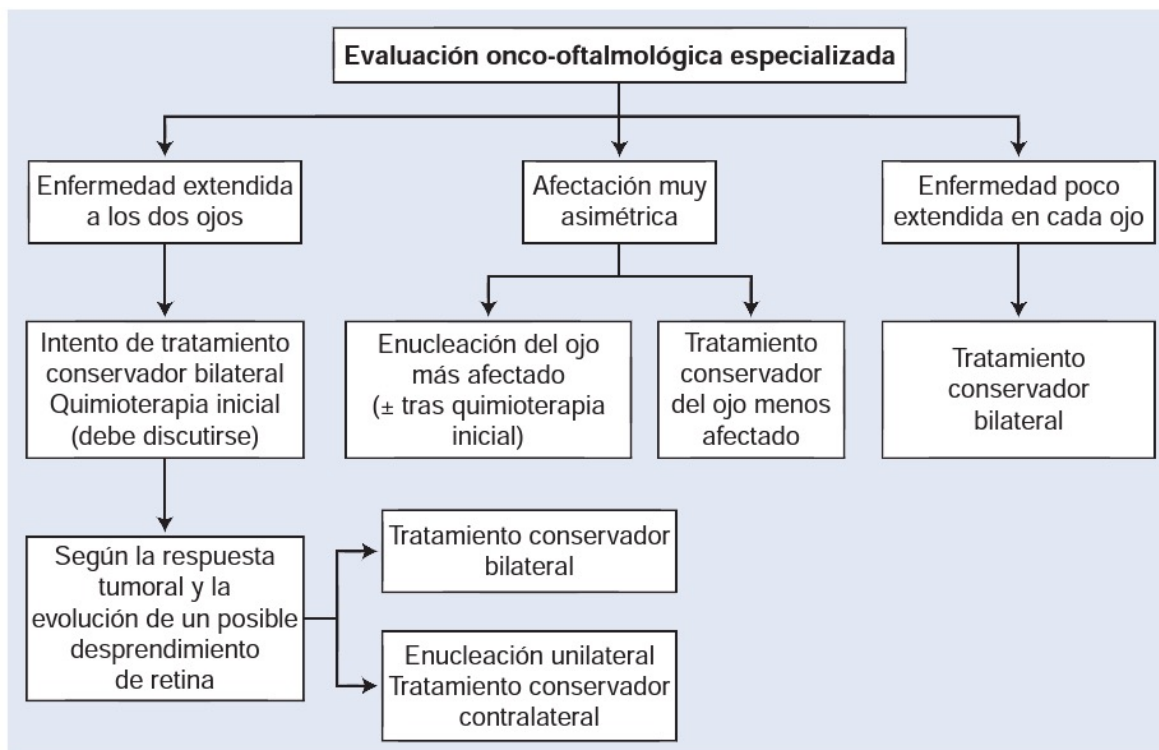
Según F. Doz, et al. 2013 en un estudio para la revista Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique; mencionan que las indicaciones son las mismas que las utilizadas en el tratamiento

de otros tumores neuro ectodérmicos y cuya eficacia se ha demostrado en las formas extraoculares de retinoblastoma: agentes alquilantes como la ciclofosfamida, alcaloides de la vinca como la vincristina, derivados del platino como el carboplatino, epipodofilitoxinas como el etopósido, los inhibidores de la topoisomerasa 1 como el topotecan, el cual fue descrito en la parte de quimioterapia intra-arterial, y las antraciclinas como la adrimicina.

Las indicaciones para la radioterapia orbitaria tras enucleación, aplicada en la mayoría de las ocasiones por vía anterior, son ahora infrecuentes. Si la superficie de sección está invadida, algunos autores han propuesto una extensión de la radioterapia a las vías ópticas o incluso al encéfalo, pero sus secuelas neuroendocrinas y neurocognitivas en los niños muy pequeños hacen que en la actualidad no se acepten estas indicaciones.

Retinoblastoma unilateral

En estas formas se plantean sistemáticamente, la indicación de tratamientos conservadores. Estas indicaciones dependen del número de tumores, de su situación respecto a la mácula y a la papila, de la existencia de un desprendimiento total o parcial de la retina, de la presencia de invasión vítrea y del espacio prerretiniano, de la edad en el momento del diagnóstico y de la existencia de antecedentes familiares de retinoblastoma. (I. Aerts, et al. 2014).



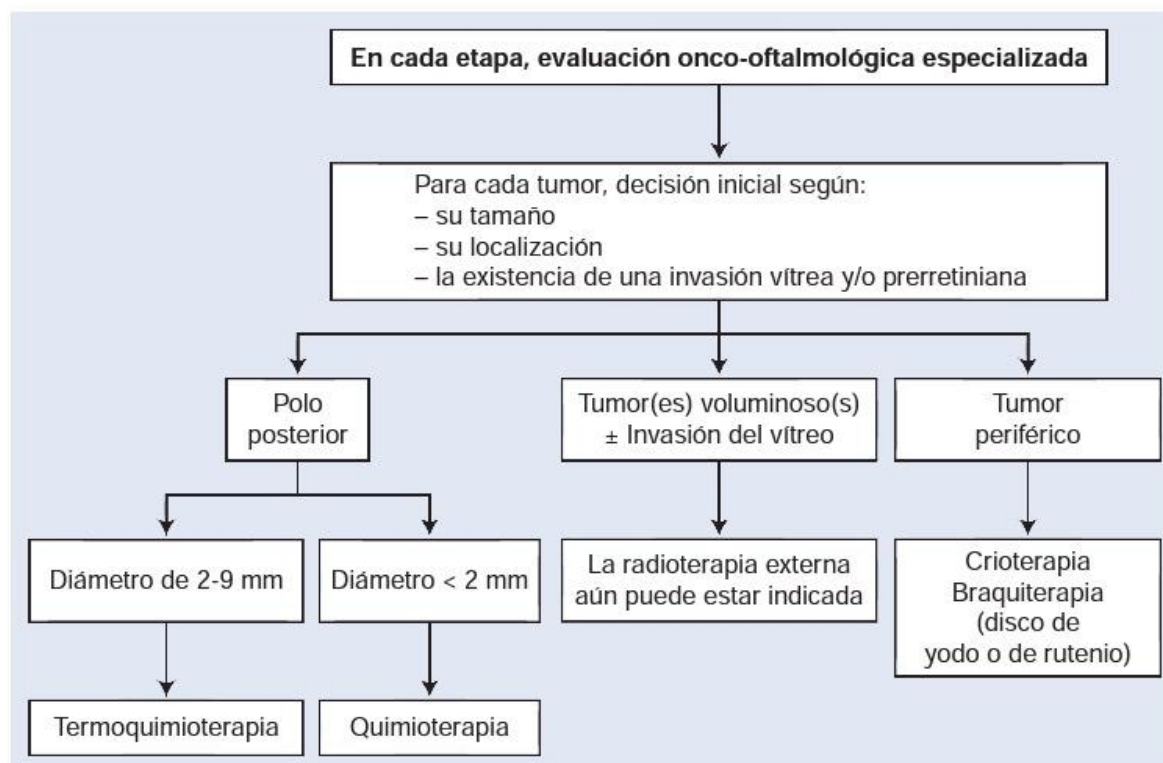
Cuadro. 6: Esquema de decisiones para el tratamiento del retinoblastoma bilateral. (I. Aerts, L. Lumbroso, M. Gauthier, et al., 2014).

En el cuadro. 6 se expresa de manera de esquema cual es la estrategia terapéutica en el retinoblastoma bilateral, se puede observar que de primera instancia debe de haber una evaluación especializada de onco-oftalmológica. Dependiendo de la afectación de ambos ojos y si es muy asimétrica, se tomará decisión o abordaje sobre el paciente.

Indicaciones de los tratamientos conservadores

Son menos frecuentes y requieren una evaluación onco-oftalmológica (H.Jasmine, MD. Francis, et al., 2017):

- Tumor poco voluminoso detectado en una persona de riesgo o en niños muy pequeños, que conlleva un riesgo elevado de bilaterización posterior.
- Tumor que respeta la mácula y la papila, y que permite la conservación de la visión.
- Tumor pequeño accesible a tratamientos conservadores sin radioterapia externa y que permite plantear la conservación ocular, incluso con visión reducida o nula.



Cuadro. 7 esquema de toma de decisiones para el tratamiento conservador del retinoblastoma. (I. Aerts, L. Lumbroso, M. Gauthier, et al., 2014).

En cuadro. 7 se visualiza una forma práctica del manejo conservador del paciente, como se mencionaba anteriormente la idea principal es erradicar la enfermedad para salvar la vida del paciente, preservar la vista tanto sea posible y disminuir el riesgo de secuelas tardías del tratamiento; en particular, neoplasias subsiguientes. Teniendo en cuenta como decisión inicial, el tamaño, la localización y la existencia de una invasión vítrea o prerretiniana.

Eficacia de tratamientos para el retinoblastoma

En el estudio realizado por R. Channa, et al., (2016) mencionan que la quimioterapia intravítrea, cuando se combina con quimioterapia sistémica y / o intraarterial, ha mostrado resultados iniciales prometedores (Figuras 11 y 12). En estudios retrospectivos pequeños, se informaron tasas de rescate del 67% al 100% para el retinoblastoma con siembra vítrea.

En 2012, Munier et. Al., informaron una serie de 23 ojos tratados con melfalán intravítrea (122 inyecciones) para la siembra vítrea persistente después de la terapia primaria. En esta serie, se administró terapia intravítrea (20-30 lg de melfalán) cada 7 a 10 días. Esto dio como resultado el rescate del globo ocular y la remisión completa en 20 de 23 ojos (87%) durante una mediana de seguimiento de 22 meses. La fragmentación completa de las semillas vítreas o la respuesta visible se informó después de una mediana de 4 inyecciones. Estudios posteriores han demostrado una eficacia similar de la terapia intravítrea.

En 2014, Shields et al., en el estudio que hicieron informaron una serie de 11 ojos con siembra vítrea persistente o recurrente después del tratamiento primario con melfalán intravítrea (20-30 lg, inyectado en un volumen de 0,1 ml). Menos de 6 inyecciones por ojo (administradas en un programa mensual) dieron como resultado la resolución de la semilla vítrea en el 100% de los ojos durante una mediana de seguimiento de 9 meses.

Ahora bien, en otro estudio que hicieron Ghassemi et al. 2011, evaluaron la eficacia de la combinación de melfalán intravítrea y topotecan en 9 ojos con siembra vítrea recurrente después de la terapia primaria y demostraron que el control del tumor se alcanzó después de 1 a 3 inyecciones en 6 ojos (67%) sobre una mediana seguimiento de 16 meses.

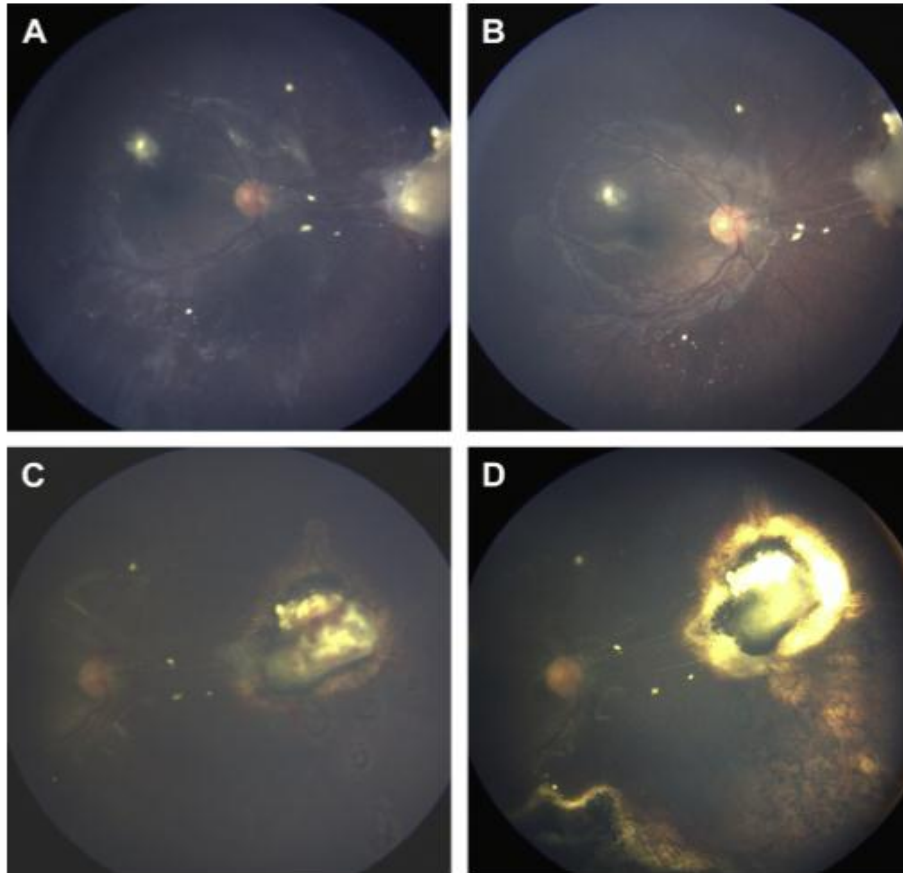


Fig. 1. (A) Right eye in a child with retinoblastoma demonstrating diffuse vitreous seeding after 3 (of 6 planned monthly cycles) cycles of intravenous chemotherapy with carboplatin, etoposide, and vincristine. The child was treated with 3 intravitreal injections of melphalan. (B) There was decrease in vitreous seeding and calcification of the remaining seeds. (C) There was reactivation of the main tumor after 6 injections. (D) After 6 cycles of intravenous chemotherapy, local consolidation, and 10 intravitreal injections of melphalan, the main tumor and vitreous seeds demonstrated excellent response to treatment. (Courtesy of Jonathan W. Kim, MD, Director Ocular Oncology, and Jesse L. Berry, MD, Associate Director Ocular Oncology, Children's Hospital Los Angeles.)

Figura 11. Se muestra la toma del ojo derecho de un niño con retinoblastoma en donde muestra una siembra vítrea difusa, en la cual se le ha aplicado ciclos mensuales de quimioterapia, y conforme se van aplicando los ciclos, se ve de manera exitosa la respuesta al tratamiento. (R. Channa, J. Yohannan, M. Aronow, 2016).

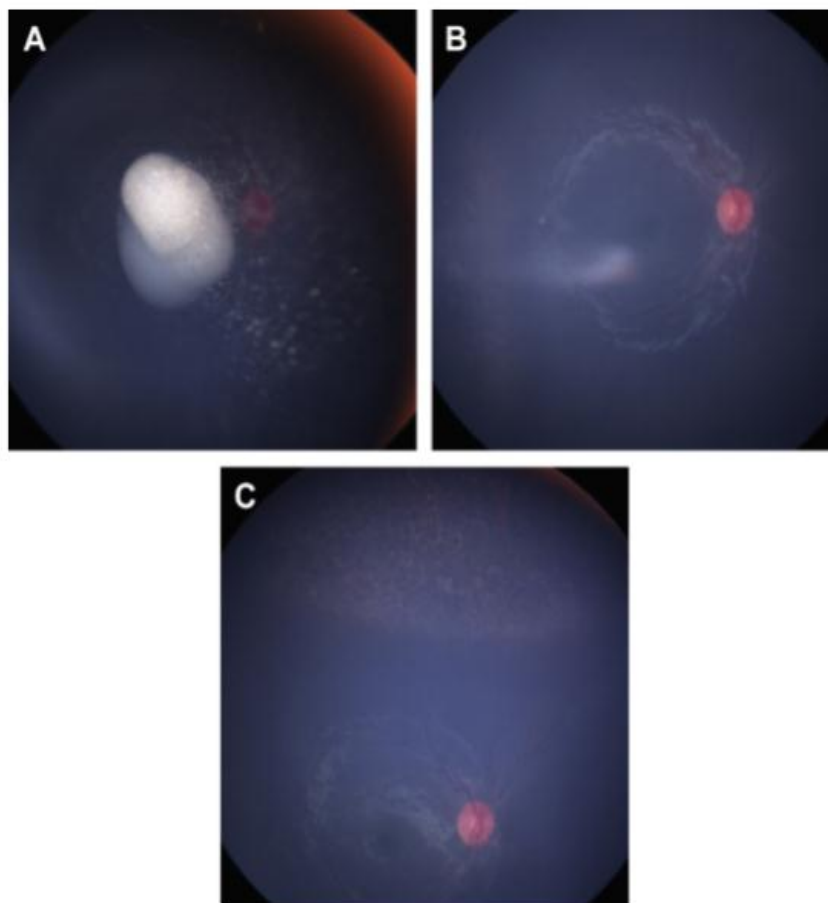


Fig. 2. (A) Right eye in a child with retinoblastoma who was treated with intravenous chemotherapy (carboplatin, etoposide, and vincristine) and external beam radiotherapy. Extensive vitreous seeds persisted. (B) After 7 intravitreal injections of melphalan, the vitreous seeds demonstrated excellent regression. (C) Two months after the last melphalan injection there was continued resolution of the granular seeds without further therapy and stable chorioretinal changes. (Courtesy of Jonathan W. Kim, MD, Director Ocular Oncology, and Jesse L. Berry, MD, Associate Director Ocular Oncology, Children's Hospital Los Angeles.)

Figura. 12 Esta figura, en la imagen (A) se logra observar el ojo derecho de un niño el cual fue tratado con terapia combinada, en la cual se usó quimioterapia intravenosa y radioterapia de haz externo. En la imagen (B) se ve el ojo derecho del niño con inyecciones intravítreas con melfalán, y después con gran resolución y éxito de tratamiento en la imagen (C). (R. Channa, J. Yohannan, M. Aronow, 2016).

El patrón de siembra vítrea es importante para predecir la respuesta a la quimioterapia intravítrea. En 2015, Francis et al., describieron varios patrones únicos de siembra vítrea en 87 ojos con retinoblastoma. Los patrones se clasificaron como "polvo" (pequeños gránulos de opacidades vítreas), "esferas" (opacidades esféricas en el vítreo) o "nubes" (acumulación densa de opacidades vítreas punteadas).

Los ojos con patrón de polvo fueron los más receptivos al melfalán intravítrea (dosis mediana de 20 lg) y demostraron un tiempo medio de regresión de 2 a 3 semanas después de una mediana de 3 inyecciones (administradas en un programa semanal). Los ojos con esferas (dosis mediana de 30 lg) requirieron un curso de tratamiento más prolongado, con un tiempo medio de regresión de 6 a 7 semanas después de una mediana de 5 inyecciones. Los ojos con nubes (dosis media de 33 lg) tuvieron una mediana de tiempo de regresión de 30 a 32 semanas después de una mediana de 8 inyecciones. En general, esta cohorte tuvo una tasa de rescate del globo del 90,4% después de un seguimiento de 24 meses. (JH. Francis, DH. Abramson, MC. Gaillard, et al., 2015; 122: 1173-9).

Limitaciones:

A pesar del tratamiento con quimioterapia intravenosa y / o intraarterial combinada con quimioterapia intravítrea adyuvante, algunos ojos finalmente requieren enucleación. En una serie reciente, entre 87 ojos tratados con quimioterapia intravítrea, el 6,9% aún requiere enucleación después de 2 años de seguimiento (JH. Francis, DH. Abramson, MC. Gaillard, et al., 2015; 122: 1173-9). Series más pequeñas han demostrado que del 0% al 33% de los ojos requieren enucleación después del tratamiento con quimioterapia intravítrea. Es importante destacar que, en todos estos estudios, no ha habido un solo caso de muerte por extensión del tumor extraocular

después de períodos de seguimiento que varían de 7 a 86 meses. CL. Shields, FP. Manjandavida, S. Arepalli, et al., 2014; 132: 318-25).

Contraindicaciones:

Aunque es prometedor como una forma de quimioterapia localizada y adyuvante para el retinoblastoma, la quimioterapia intravítrea no es apropiada en todos los casos. Para reducir el riesgo de extensión del tumor extraocular y complicaciones iatrogénicas, existen pautas relevantes para las inyecciones intravítrea. Se debe realizar una exploración escleral profunda de la periferia de la retina, así como una ecografía (ecografía B-scan, biomicroscopía de ultrasonido, o ambas) antes de la inyección, para mejorar la seguridad. oftalmológica (H.Jasmine, MD. Francis, et al., 2017).

Las siguientes características se han sugerido como contraindicaciones (en la mayoría de los casos) para realizar una inyección intravítrea de quimioterapia:

1. Presencia de invasión del segmento anterior, cámara posterior o cuerpo ciliar
2. Presencia de glaucoma secundario
3. Presencia de desprendimiento hialoide
4. Presencia de desprendimiento de retina en el sitio de entrada de la aguja
5. Presencia de semillas tumorales o vítreas en el sitio de entrada de la aguja
6. Presencia de hemorragia vítrea densa

En un estudio retrospectivo que se hizo en la ciudad de Santiago de Chile, en el hospital de San Juan de Dios, entre el 2007-2014, se incluyeron 37 ojos de 27 pacientes. Donde hubo una mediana de 5,5 ingresos por año (rango 2 a 6) y la mediana fue de 33 y una desviación de 21 meses en el estándar de seguimiento; solo 3 pacientes tienen menos de 6 meses de seguimiento, pero fueron casos de enucleación, todos en etapa I en la Clasificación Internacional de Retinoblastoma. (D. Ossadón, et al., 2014)

En este mismo estudio el total de pacientes, 14 (52%) fueron del sexo masculino. Un caso se diagnosticó a los 5 días de vida y 10 (37%) de casos se diagnosticaron después de los 15 meses de edad con una mediana de 35 meses. De Estos pacientes es importante recalcar que 7 (26%) había historia familiar positivo de retinoblastoma, siendo 2 de ellos unilaterales.

El motivo de consulta más frecuente fue leucocoria, en 17 casos (63%), siendo el signo único en 143 pacientes (48%). El estrabismo fue la segunda causa de consulta presente en pacientes (19%). Le siguen 4 pacientes con múltiples signos (15%; 3 leucocoria + estrabismo; 1 leucocoria + estrabismo + proptosis), 3 con antecedente familiar de retinoblastoma (11%) y 2 con otros (8%; ojo rojo y trauma). (D. Ossadón, et al., 2014).

Enucleación

En la tasa global de enucleación fue del 57% (21 de 37 ojos fueron enucleados). La tasa de enucleación en retinoblastoma unilateral fue del 76,5% (13 de 17). En retinoblastoma bilateral, un 60 % de los casos requirió enucleación de al menos un ojo (6 de 10 pacientes) y solo un paciente (1 de 10 casos) culminó en enucleación bilateral. (Tabla. 3)

Tabla 3 – Tipos de tratamiento	
Manejo	N.º pacientes (%)
Enucleación primaria	15 (55)
Quimiorreducción	17 (63) ^a
QMT coadyuvante	3 (11)
Enucleación secundaria	6 (22)
QIA	3 (11)
QIA: quimioterapia intraarterial; QMT: quimioterapia.	
^a Veintidós ojos de 17 pacientes.	

Tabla 3: Se puede observar que en los diferentes tipos de tratamiento para el retinoblastoma, 15 pacientes se les practicó enucleación primaria y 6 enucleación secundaria. (D. Ossadón, et al., 2014).

Quimioterapia sistémica

En el estudio de Ossadón et al. 2014, menciona que un total de 17 (63%) de pacientes recibieron quimiorreducción sistémica con vincristina, etopósido y carboplatino. La media de ciclos fue de 5,3. De los 13 pacientes con retinoblastoma unilateral y enucleación primaria, se indicó quimioterapia coadyuvante en solo 3 pacientes (11%) (Cuadro.8). El éxito global de la quimiorreducción sistémica y la terapia focal para evitar la radioterapia externa y/o enucleación fue del 68% (15 de 22 ojos en 17 pacientes). Las causas de fallo en quimiorreducción fueron 5 pacientes con fallo primario (control tumoral) y 2 pacientes con recidiva intratable.

Cinco (18,5%) pacientes presentaron complicaciones menores de la quimioterapia. Un caso de alergia moderada no anafiláctica, un caso de íleo paralítico, un caso de enteropatía neutropénica y 2 caso de neutropenia febril.

Quimioterapia intraarterial (QIA)

Igual en el estudio de D. Ossadón, et al, tres pacientes (11%) recibieron QIA como tratamiento de rescate por fallo de quimiorreducción sistémica (figura. 13). En 2 de los 3 casos, la QIA usando topotecan y melfalán fue capaz de controlar las recidivas y evitar la enucleación (6 meses de seguimiento). Uno de estos casos existió correspondió a un paciente con retinoblastoma bilateral con recidiva en ojo único no enucleado, siendo este el primer caso de uso de QIA en Chile. No hubo complicaciones mayores asociadas la técnica de QIA y solo uno de los pacientes presentó una ptosis transitoria que se resolvió a los 3 meses.

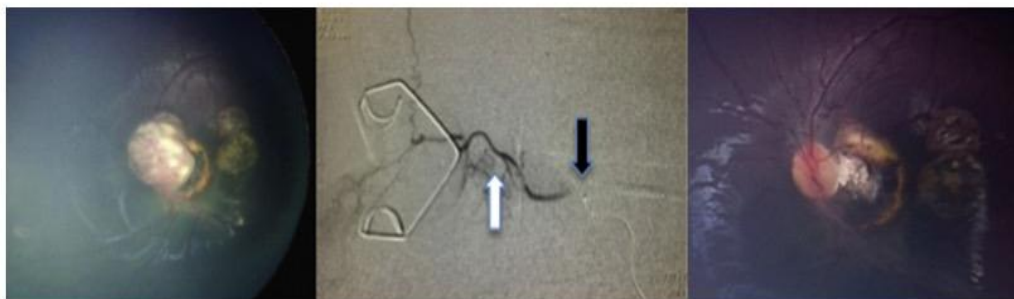


Figura 3 - Recidiva precoz que compromete al nervio óptico en paciente con retinoblastoma bilateral y ojo único residual, sometido a quimiorreducción sistémica (izquierda). Se realizan 2 procedimientos de QIA con intervalo de un mes, utilizando melfalán 4,0 mg y topotecan 1,0 mg. Se muestra imagen (centro) de radioscopia con microcatéter posicionado en ostium de arteria oftálmica (flecha negra) y arteriografía de arteria oftálmica (flecha blanca). Seis meses después de última QIA se observa regresión tumoral completa con calcificación plana yuxtapapilar (derecha).

Figura 13. Imagen donde se muestra la recidiva del retinoblastoma, donde compromete el nervio óptico. (D. Ossadón, et al., 2014).

Terapia de consolidación y manejo complementario

Dieciocho (49%) ojos fueron tratados en forma local con láser, 11 (30%) con crioterapia. La inyección de quimioterapia intravítrea se utilizó en 7 ojos (19%). Tres pacientes recibieron terapia focal con braquiterapia I125 para el tratamiento de sus recidivas tumorales, logrando un éxito de 2 de los 3 casos. En este estudio, solo un paciente recibió radioterapia, el cual tenía una retinoblastoma bilateral, que tenía muy avanzado y después de haber fallado todas las otras terapias. No hubo respuesta y el paciente fue enucleado de su ojo residual.

Recidivas

En 7 (19%) ojos de 6 pacientes hubo recidiva, precoz (< 6 meses) en 5 ojos, siendo en 3 de ellas múltiples en el mismo ojo. En los 4 restantes, la recidiva fue en la localización original. En 3 ojos finalmente fue necesariamente la enucleación, siendo 2 de ellos con recidivas múltiples. (D. Ossadón, et al., 2014).

En otro estudio, pero esta vez realizado por C. Tsengelmaa, J. Baasankhuu, M. Baylag, et al., 2015 en Mongolia; se recolectaron datos de todos los niños diagnosticados con retinoblastoma de 1987 a 2014 en el Centro Nacional de Salud Materno infantil en Ulaanbaatar, Mongolia fueron revisados retrospectivamente con la aprobación de la Junta de Revisión Institucional de la Universidad Nacional de Ciencias Médicas de Mongolia, Ulaanbaatar, Mongolia.

Setenta y nueve ojos de 64 niños fueron diagnosticados con retinoblastoma en el Departamento de Oftalmología Pediátrica en el Centro Nacional de Salud Materno Infantil de enero de 1987 a enero de 2014. Durante este período, hubo 2.081.930 recién nacidos en Mongolia según las estadísticas de indicadores de salud, el Ministerio de Salud de Mongolia. (C. Tsengelmaa, J. Baasankhuu, M. Baylag, et al., 2015). Hubo distribución de igual sexo en nuestro estudio; 32 (50%) eran niños y 32 (50%) eran niñas. En el lugar, fue unilateral en 49 (77%) pacientes y bilateral en 15 (23%) pacientes. La enfermedad fue familiar en un paciente (2%) y

Table 1
Characteristics of patients with retinoblastoma (1987 to January 2014, Mongolia).

Characteristics	No. of cases	%
Age at diagnosis (Mean \pm SD)		
Bilateral	13.1 \pm 12.8	
Unilateral	24.5 \pm 15.8	
Sex		
Male	32	50
Female	32	50
Laterality		
Unilateral	49	77
Bilateral	15	23
Presenting signs		
Leukocoria	50	78
Strabismus	24	38
Secondary glaucoma	21	33
Hyphema	7	11
Orbital cellulitis	7	11
Spread of tumor		
Intracranial extension	1	2
Extraocular extension	3	5
Orbital recurrence	1	2
Family history		
Yes	1	2
No	63	98

SD = standard deviation.

esporádica en 63 (98%) (Tabla 4)

Tabla. 4: Donde se realiza una comparación y características de los pacientes que se vieron en el Departamento de Oftalmología Pediátrica en el Centro Nacional de Salud Materno Infantil de enero de 1987 a enero de 2014. (C. Tsengelmaa, J. Baasankhuu, M. Baylag, et al., 2015).

Las condiciones clínicas más prevalentes fueron las siguientes: leucocoria en 50 (78%) pacientes, estrabismo en 24 (38%) pacientes, glaucoma secundario en 21 (33%) pacientes, hifema en siete (11%) pacientes y celulitis orbitaria en siete (11%) pacientes (Tabla 1). Tres (5%) pacientes presentaron una extensión extraocular tardía de RB (Figura 14). Sesenta y un (95%) pacientes fueron diagnosticados con el Grupo de clasificación D o peor cuando se nos presentaron. De todos los ojos, 75 (95%) fueron diagnosticados con los grupos de clasificación D y E, dos (2.5%) con el grupo B y dos (2.5%) con el grupo C.



Figure 2. Presenting sign of extraocular extension of retinoblastoma in a Mongolian patient aged 4 years. This patient passed away due to late diagnosis.

Figura. 14: En la imagen se puede observar un signo de extensión extraocular del retinoblastoma, el cual se presenta en un diagnóstico tardío. (C. Tsengelmaa, J. Baasankhuu, M. Baylag, et al., 2015).

Modo de tratamiento

La forma en que se trató la retinoblastoma según el estudio realizado por C. Tsengelmaa, et al., (2015). La enucleación de un ojo se realizó en 48 (61%) ojos, la enucleación bilateral en 24 (30%) ojos y la exenteración en tres (4%) ojos en los primeros años de este estudio. Se realizó exenteración adicional en un ojo debido a la recurrencia orbital de RB después de 4 años de enucleación inicial. Dos ojos (2.5%) recibieron tratamiento láser local en Corea y China, y dos (2.5%) casos recibieron quimioterapia intravenosa sistémica solamente y los tumores fueron estables con regresión parcial (Tabla 5).

Table 2
Mode of treatment in retinoblastoma cases.

	No. of eyes	%
Unilateral enucleation	48	61
Bilateral enucleation	24	30
Unilateral exenteration	3	4
Laser photocoagulation therapy	2	2.5
Systemic intravenous chemotherapy	2	2.5

Tabla. 5: De los casos de retinoblastoma, se enlista la forma de tratamiento que se utiliza, donde se evidencia que la mayoría era unilaterales y se realizó la enucleación. C. Tsengelmaa, J. Baasankhuu, M. Baylag, et al., (2015).

La quimioterapia ha logrado un papel importante en el tratamiento de la retinoblastoma intraocular. Según descrito en el estudio, se utilizó la quimioterapia intravenosa estándar (etopósida, carboplatino y vincristina) para la retinoblastoma intraocular desde 2012 en Mongolia. Antes de 2012, se utilizaba una guía diferente para el tratamiento del retinoblastoma en Mongolia, que incluía quimioterapia y radioterapia de haz externo.

En otro estudio que se hizo por parte de E. Wyse et al. 2016, combinaron los datos de los 16 estudios revisados, se observó un total de 526 ojos en 463 pacientes; donde se excluyeron 5 pacientes y ojos de los resultados, dejando 458 pacientes y 521 ojos con retinoblastoma que fueron tratados con quimioterapia intraarterial sola o junto con otros tratamientos.

El melfalán, que varía en dosis de 3 mg a 7,5 mg, fue el agente de quimioterapia más utilizado para la quimioterapia intraarterial, mencionado en todos los estudios que revisamos que informaron los fármacos administrado (n = 15). Otros fármacos utilizados fueron topotecan (n = 5; 0,3-1 mg), carboplatino (n = 6; 30 mg) y metotrexato (n = 1).

Se realizó un intervalo de 1 a 9 ciclos de quimioterapia intraarterial. Otros tratamientos realizados junto con o después de completar la quimioterapia intraarterial incluyeron terapias focales (terapia láser o crioterapia), quimioterapia sistémica, melfalán intravítreo, topotecan periocular, carboplatino subretiniano y radiación (incluida EBRT y placa o braquiterapia).

Hubo 194 ojos en 163 pacientes agrupados utilizando la clasificación de Reese-Ellsworth. De estos 194 ojos, 57 fueron clasificados como tumores de bajo grado (grados I-III) y 137 fueron clasificados como tumores de alto grado (grados IV-V).

Setenta y cuatro ojos se habían sometido a un tratamiento previo antes de inscribirse en un ensayo clínico de quimioterapia intraarterial. De los 194 ojos tratados, 152 ojos (78%) fueron rescatados y 42 ojos (22%) fueron enucleados.

El sistema de clasificación internacional se usó más comúnmente. Un total de 327 ojos en 295 pacientes fueron evaluados usando esta clasificación. Había 66 ojos de bajo grado (grupos A, B y C) y 221 ojos de alto grado (grupos D y E). Los 40 ojos restantes no se clasificaron de acuerdo con el sistema ICRB y formaron parte de un grupo mayor de 167 ojos que recibieron tratamiento previo a la quimioterapia intraarterial, la mayoría de los cuales se clasificaron en grado tumoral. De los 327 ojos tratados, 233 fueron rescatados (71%) y 94 (29%) fueron enucleados.

En esta revisión no todos los estudios incluyeron el grado de los ojos recuperados o enucleados, lo que limitó nuestra capacidad para evaluar la eficacia de la quimioterapia intraarterial. De los estudios que informaron estas cifras, se recuperaron 185 ojos, de los cuales 77 (41.6%) eran de bajo grado y 108 (58.4%) eran de alto grado. Los estudios que informaron grados de ojos enucleados incluyeron 11 (18,6%) ojos de bajo grado y 48 (81,4%) ojos de alto grado.

Además, la mitad de los informes incluyó la cantidad de ojos refractarios o recurrentes rescatados y enucleados; sin embargo, no se proporcionaron detalles de los grados específicos de estos ojos. De los 130 ojos refractarios o recurrentes totales tratados en estos ocho estudios, 94 (72,3%) se salvaron y 36 (27,7%) se enuclearon.

Una limitación principal de esta revisión es que varios estudios no mencionaron los grados tumorales específicos, clasificando los ojos únicamente como de alto o bajo grado, o si los ojos eran refractarios o recurrentes.

Además, algunos estudios que inicialmente clasificaron los tumores como de grado alto o bajo no continuaron agrupando estos ojos al informar las tasas de enucleación y salvación. Además, algunos de estos estudios pudieron haber tenido pacientes superpuestos, lo que resultó en un análisis sesgado.

Complicaciones:

Para E. Wyse, J. Handa, A. Friedman, M. Pearl, 2016, la quimioterapia intraarterial tiene complicaciones potenciales debido a su naturaleza mínimamente invasiva y la administración de concentraciones más altas de quimioterapia directamente al tumor.

De los 16 artículos examinados, números específicos de complicaciones estuvieron disponibles para 396 pacientes en 15 estudios. Las complicaciones más comunes mencionadas fueron edema palpebral o periocular o enrojecimiento (28.5%), neutropenia (11.9%), reducción significativa en la saturación de oxígeno durante la infusión de quimioterapia (11.6%), broncoespasmo (10.9%), ptosis (5.6%), adelgazamiento o pérdida de pestañas (4.8%), hemorragia vítrea (3.3%), eritema periocular (3.0%), coriorretinopatía (2.8%), alergia al contraste (2.5%) y sarpullido dermatológico (2.5%).

Las siguientes complicaciones ocurrieron en menos de 10 pacientes en total (<2.5%): náuseas o vómitos, músculo extraocular debilidad, obstrucción u oclusión de la arteria oftálmica, atrofia coroidea, vasoespasmo, fiebre, dacriohemorrea, hipo celularidad de la médula ósea, trastornos de la función del párpado, hemorragia macular, alopecia, retinopatía avascular,

retinopatía tipo Purtscher, formación de cataratas, anemia, complicaciones asociadas con el sitio de punción la ingle, isquemia, hiperemia de la frente, obstrucción de la arteria retiniana, neuropatía óptica, tisis bulbi, toxicidad absoluta del recuento de neutrófilos, pérdida de pulso transitorio y trombocitopenia.

No hubo complicaciones fatales o potencialmente mortales; sin embargo, algunas de estas complicaciones pueden aumentar el riesgo de enucleación del globo u otros efectos perjudiciales para el niño, como la retinopatía isquémica, que puede causar ceguera.

Otras posibles complicaciones angiográficas graves que no se han encontrado incluyen la oclusión de la arteria femoral que conduce a la pérdida de la extremidad o al infarto cerebral.

El protocolo de tratamiento actual de carboplatino / etopósido / vincristina (CEV) para la quimiorreducción sistémica también ha dado lugar a complicaciones. Los efectos a corto plazo incluyen la alopecia, la supresión de la médula ósea, el estreñimiento, el dolor, la pérdida de apetito y, con menos probabilidad, la quema de la vincristina que se escapa de la vena (AM. Leahey, 2013, pp 81-85).

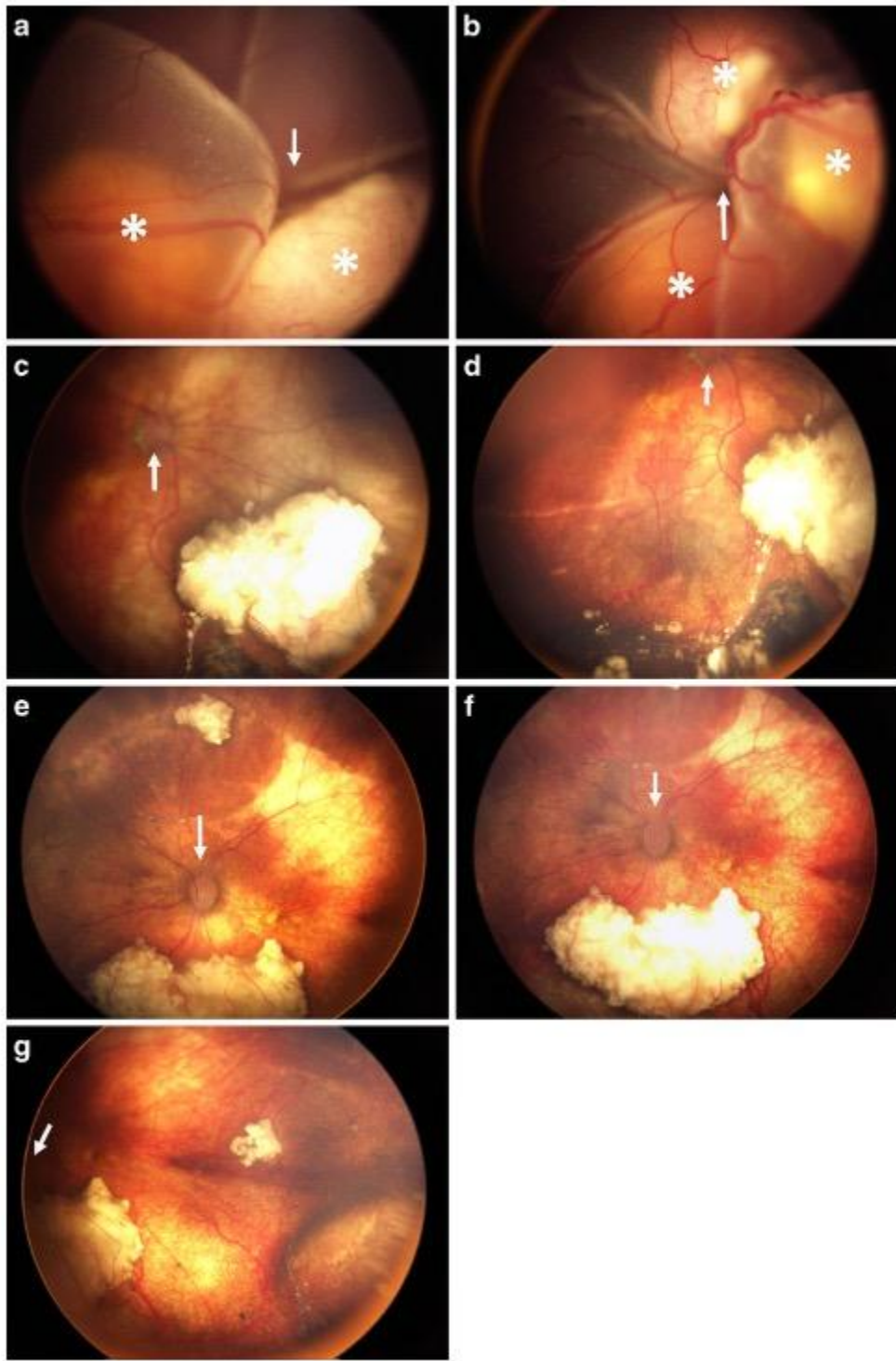
Las complicaciones a largo plazo que son posibles pero raras incluyen pérdida de audición u ototoxicidad (una estudio informó que 2 de 175 pacientes necesitaban audífonos) y secundaria leucemia mielógena aguda (R. Venkatramani, RF. Jubran, 2015). En una encuesta de los principales centros de retinoblastoma en las Américas y Europa, Gombos et al. (Abramson,

2012) encontró solo 13 pacientes con insuficiencia aguda secundaria leucemia mielógena, y 12 de ellos habían recibido quimioterapia.

Según un informe, la mielosupresión es la complicación más común de carboplatino, etopósido, vincristina, que se produce en casi el 100% de todos los pacientes, y aproximadamente el 50% necesita una transfusión de productos sanguíneos (R. Venkatramani, RF. Jubran, 2015).

Figura. 15

Imagen de fondo amplio del retinoblastoma en una niña de 9 meses. Flecha en cada imagen indica el nervio óptico. Antes del tratamiento, el ojo derecho (a) tiene dos tumores (*) inferiores al nervio óptico, con un desprendimiento total de retina, y el ojo izquierdo (b) tiene tres tumores (*) superiores, temporales e inferiores al nervio óptico. c, d Después del tratamiento, el ojo derecho muestra la regresión del tumor inferonasal (c) y el tumor muy inferior (d). El desprendimiento de retina se resolvió. e, f, g En el ojo izquierdo hay una regresión de tipo I de los tumores superior (e), inferior (f) y temporal (g), y el desprendimiento de retina también se ha resuelto. (E. Wyse, J. Handa. A. Friedman, M. Pearl, 2016).



Tratamiento metastásico

El tratamiento metastásico inicial consiste en punciones lumbares para análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), evaluación de médula ósea y gammagrafía ósea para descartar cerebro, médula ósea y hueso metástasis, respectivamente.

En un análisis de 259 pacientes con retinoblastoma, Bakhshi et al., informó que ninguno de los casos de etapa 0 o I dieron positivo en LCR o médula ósea evaluación a pesar de la presencia de alto riesgo histopatológico factores. Concluyeron que no hay papel de CSF y evaluación de la médula ósea en el estadio 0 y I retinoblastoma; estas pruebas deben hacerse en pacientes en estadio III y IV para descartar metástasis microscópicas, sin embargo, pacientes en etapa II necesitan una evaluación mayor.

Fallo de la quimioterapia intra-arterial

Debido a que la enucleación primaria es el tratamiento abrumadoramente más común para el retinoblastoma en todo el mundo, el IAC está destinado a proporcionar una alternativa de tratamiento para el retinoblastoma.

El tratamiento del retinoblastoma en estadio 5B presenta un desafío significativo por cualquier modalidad con intervenciones convencionales, como la quimioterapia sistémica, que sufre tasas de fracaso del 53%. En cambio IAC ha informado tasas de fracaso en el estadio 5B de retinoblastoma de 22.9% . (YP. Gobin, JJ. Dunkel, BP. Marr, et al., 2015; 114: 1603-8).

En un caso reportado de hemorragia post-IAC y posterior análisis patológico después de la enucleación, sugieren que tales hemorragias pueden determinar si alguna una falla en el tratamiento. (A. Ruwan, R. Sander, BA. Ditte, et al. 2015).

Otros autores han notado hemorragias post-IAC. Peterson et al. 2014 informaron 4 casos de hemorragia vítrea después de la quimioterapia sistémica de consolidación completa y la aplicación de diodos láser antes de IAC, con hemorragias que ocurren invariablemente dentro de las 3 semanas de la administración inicial de melfalán. Todos los casos sufrieron falla de tratamiento y enucleación, cuyo análisis patológico invariablemente demostró tumor viable y persistente.

Muen et al. (2012) informaron de manera similar 4 casos de hemorragia vítrea después de la quimioterapia sistémica (3 ojos también recibieron radiación de haz externo o braquiterapia con placa) y la fotocoagulación con láser o la crioterapia. Un ojo sufrió un desprendimiento de retina persistente y otro sufrió una hemorragia vítrea crónica, pero después de al menos 3 meses de seguimiento, ningún ojo experimentó falla en el tratamiento.

Estos autores proponen que el melfalán exagera la angiopatía por radiación, y observa que el 75% de todos los ojos tratados con IAC que sufren hemorragias vítreas también recibieron radiación. Abramson et al., 2013, informaron una hemorragia subretiniano extensa que se produjo después de la terapia con melfalán intraarterial en un paciente con rasgo drepanocítico.

El ojo fue enucleado con los autores implicando un flujo sanguíneo estancado y, en consecuencia, disminución de la falciformación inducida por la tensión de oxígeno. Finalmente, Shields et al. 2012 notaron un empeoramiento de una hemorragia vítrea preexistente después del tratamiento con IAC que resultó en glaucoma neovascular y enucleación eventual. Aunque las hemorragias post-IAC en sí mismas no representan un fracaso del tratamiento, estos casos sugieren una asociación que justifica una investigación adicional.

Aunque el diagnóstico diferencial de hemorragias retinianas en un niño de 3 meses es amplio, abarca enfermedad sistémica (leucemia, trastornos de la coagulación, trauma no accidental) y más patología local (telangiectasias, isquemia y tumores retinianos, como angiomas o retinoblastoma), en un paciente con retinoblastoma tratado con IAC, estas hemorragias probablemente representan un efecto secundario de la terapia.

Las hemorragias post-IAC probablemente resultan de toxicidad vascular retiniana relacionada con la quimioterapia (inflamación endotelial, daño pericito y oclusión arteriolar) (BC. Tse, JJ. Steinle, D. Johnson, et al., 2013; 131: 903-11). EL trauma de perfusión vascular, en parte debido al flujo de cuña que provoca la inyección del pulso micro catéter y la ruptura de la neovascularización retiniana involución tumoral. (EC. Peterson, MS. Elhammady, S. Quintero, et al., 2012).

La toxicidad del melfalán para el retinoblastoma deriva de su potencial alquilante, que afecta las líneas celulares estables y lábiles. (WJK. Muen, et al. 2013). En consecuencia, también se produce toxicidad endotelial, y casi la mitad de todos los pacientes tratados demuestran algún grado de vasculopatía. (T. Yamane, A. Kaneko, M. Mohri, 2013).

En el estudio el melfalán administrado se deriva de la necesidad de evitar concentraciones heterogéneas del medicamento asociado con el flujo laminar. La infusión pulsátil del fármaco conduce a presiones de perfusión vacilantes dentro de los vasos, lo que produce concentraciones de fármaco más homogéneas, pero daño probable a los vasos sanguíneos ya frágiles. (Peterson et al. 2014). El resultado neto de estas hemorragias es la monitorización del tumor viable y la fotocoagulación con láser. Como tal, la hemorragia post-IAC parece ser un factor de riesgo temprano para el fracaso del tratamiento IAC. (E. Wyse, J. Handa. A. Friedman, M. Pearl, 2016).

Vigilancia posterior del diagnóstico

Los niños con una mutación de la línea germinal en *RBI* pueden continuar presentando tumores nuevos durante unos pocos años después del diagnóstico y tratamiento; por esta razón, es necesario examinarlos con frecuencia. Es una práctica habitual que se hagan exámenes cada 2 a 4 meses durante por lo menos 28 meses. El intervalo entre exámenes se basa en la estabilidad de la enfermedad y la edad del niño (es decir, visitas menos frecuentes a medida que el niño crece).

Una proporción de los niños que presentan retinoblastoma unilateral, con el tiempo, presentarán la enfermedad en el ojo opuesto. Por este motivo, se realizan exámenes periódicos del ojo no afectado hasta que se determine el estado de la línea germinal del gen *RBI*. . (YP. Gobin, JJ. Dunkel, BP. Marr, et al., 2015; 114: 1603-8).

Debido al pronóstico precario de los pacientes con retinoblastoma trilateral, es una práctica habitual realizar exámenes de detección con neuroimagenología hasta los 5 años de edad durante la vigilancia de los niños con formas hereditarias de la enfermedad.

Efectos tardíos del tratamiento del retinoblastoma

En un informe del Retinoblastoma Survivor Study (N = 470), 87 % de los sobrevivientes de retinoblastoma (mediana de edad, 43 años; mediana de seguimiento, 42 años) presentaron al menos una afección y 71 % padecieron una afección potencialmente mortal. El riesgo relativo ajustado de padecer de una afección crónica en los sobrevivientes, comparado con el riesgo de los controles sin retinoblastoma, fue de 1,4 ($P < 0,01$); el riesgo relativo de una afección de grado 3 o 4 fue de 7,6 ($P < 0,01$). Después de excluir las afecciones oculares y las NS, se encontró que este riesgo excesivo solo persistió en los pacientes con enfermedad bilateral (DN. Friedman, JF. Cho, KC. Oeffinger, et al., 2016; 122: 773-81).

Los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen un aumento de la incidencia de NS. (Para obtener más información, consultar la sección sobre Neoplasias subsiguientes en la sección Causas de la mortalidad relacionada con el retinoblastoma de este sumario). Otros efectos tardíos que se presentan después del tratamiento del retinoblastoma son los siguientes:

- **Disminución del crecimiento orbitario.** El crecimiento orbitario disminuye, en cierta medida, después de la enucleación; sin embargo, el efecto de la enucleación en el volumen orbitario puede ser menor después de la colocación de un implante orbitario. (MM. Chojniak, R. Chojniak, ML. Testa, 2013)

- **Deficiencia del campo visual.** Los pacientes de retinoblastoma presentan una variedad de efectos visuales a largo plazo después del tratamiento de su enfermedad intraocular. Estos defectos se relacionan con el tamaño del tumor, su ubicación y el método de tratamiento. (DH. Abramson, et al., 2013)

Se realizó un estudio de agudeza visual después del tratamiento con quimioterapia sistémica y terapia oftálmica local en 54 ojos de 40 niños. Después de una media de seguimiento de 68 meses, 27 ojos (50 %) tuvieron una agudeza visual final de 20/40 o mejor, y 36 ojos (67 %) una agudeza visual final de 20/200 o mejor. Los factores clínicos que permitieron pronosticar una agudeza visual de 20/40 o mejor fueron un margen tumoral de por lo menos 3 mm desde la foveola y la papila óptica, y la ausencia de líquido subretiniano. (H. Demirci, CL, Shields, AT. Meadows, et al. 2015.)

- **Hipoacusia.** Debido a que el carboplatino sistémico se usa con regularidad en el tratamiento del retinoblastoma (para obtener más información, consultar las secciones de este sumario sobre Tratamiento del retinoblastoma intraocular, y Tratamiento del retinoblastoma extraocular), surgió una preocupación sobre la hipoacusia relacionada con el tratamiento. Pese a que en 2 estudios numerosos de niños sometidos a 6 ciclos de terapia con carboplatino (18,6 mg/kg por ciclo), observaron A. Batra et al, 2015 una incidencia menor del 1 % de hipoacusia relacionada con el tratamiento, en una serie diferente se documentó cierto grado de hipoacusia en 17 % de los pacientes. En un estudio posterior, la edad menor de 6 meses en el momento del tratamiento y las exposiciones a dosis más altas de carboplatino sistémico se correlacionaron con un riesgo más elevado de ototoxicidad. (I. Qaddoumi, JK. Bass, J. WU, et al., 2012).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

El retinoblastoma es un tumor que sigue siendo un desafío médico a la hora del diagnóstico como del tratamiento. Actualmente existen muchas terapias que han demostrado ser eficientes, pero un factor muy importante es la detección precoz, que, junto con un manejo multidisciplinario adecuado, mejora la sobrevida del niño. Por eso es fundamental tener conocimientos sobre el tumor y educar tanto a la población médica como a los familiares para su detección.

En tanto a los aspectos clínicos del retinoblastoma, existen dos formas de presentación la hereditaria, que se presenta de forma unilateral o bilateral en un 90 a 95% de los casos, estos van a tener una historia familiar y tienen un alto riesgo de padecer tumores terciarios como de la glándula pineal, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos o incluso mieloma. La forma esporádica su presentación va a ser de un 100% unilateral, no tiene antecedentes familiares y no tiene riesgo a desarrollar tumores terciarios.

Ahora bien, aunque el manejo de tratamiento es diferente en países desarrollados, el retinoblastoma aún expone a secuelas y a riesgos externos por igual, por ejemplo la enucleación que representa una mutilación grave en el ojo y que implica que el niño debe de usar una prótesis de por vida, discapacidad visual unilateral o bilateral o un segundo tumor en las formas hereditarias.

Por eso con la quimioterapia intraarterial demuestra que es una técnica factible tanto como tratamiento de rescate como tratamiento de primera línea, y debería de ser tomado en cuenta por los servicios de oftalmología.

Es necesario estudios adicionales para evaluar el resultado a largo plazo. Sin embargo, los resultados a corto plazo demuestran que la quimioterapia intraarterial es una técnica mínimamente invasiva, segura y efectiva enfoque alternativo para tratar el retinoblastoma.

Recomendaciones

- Promover las habilidades necesarias para realizar el tamizaje ocular, en estudiantes de medicina, médicos generales, pediatras y neonatólogos, para mejorar la detección temprana del retinoblastoma.
- Enfatizar la importancia del cuidado y educación ocular a padres de familia, para que de tal manera se logre detectar de manera precoz.
- Darle continuidad al estudio para promover el uso de la quimioterapia intra-arterial, a nivel nacional, con el fin de lograr un mejor tratamiento a los niños.

REFERENCIAS

Abramson DH. (1990) Retinoblastoma incidence in the United States. Arch Ophthalmol;108:1514.

Sepulveda LE, Beresi V, Quintana J, del Pozo H (1990): Second cancer in pediatric patients. Rev Chil Pediatr; 61: 82-6.

Vaughan D, Asbury T, Riordan-Eva P. (1997) Oftalmología General. 11a Ed. México: El Manual Moderno: 237.

Ferris FL, 3rd, Chew EY (1998): A new era for the treatment of retinoblastoma. Arch Ophthalmol ;114:1412

Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. (2000): Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. J Clin Oncol 18 (1): 12-7.

Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. (200) Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. Am J Ophthalmol;133:657e64

Abramson DH, Beaverson KL, Chang ST, et al. (2004) Outcome following initial external beam radiotherapy in patients with Reese-Ellsworth group Vb retinoblastoma. Arch Ophthalmol; 122:1316-23.

Leahey A (2005): A cautionary tale: dosing chemotherapy in infants with retinoblastoma. *J Clin Oncol* 30 (10): 1023-4.

Shields CL, Honavar SG, Shields JA, et al. (2002) Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*;120:460-4.

Chan HS, Gallie BL, Munier FL, et al. (2005) Chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmol Clin North Am*;18:55-63.

Moulin AP, Gaillard MC, Balmer A, et al.(2012) Ultrasound biomicroscopy evaluation of anterior extension in retinoblastoma: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*;96:337-40

Hintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, et al. (2007): Retinoblastoma: review of current management. *Oncologist* 12 (10): 1237-46.

Kim JW, Kathpalia V, Dunkel IJ, et al.:(2009) Orbital recurrence of retinoblastoma following enucleation. *Br J Ophthalmol* 93 (4): 463-7.

Peterson EC, Elhammady MS, Quintero-Wolfe S, Murray TG, Aziz-Sultan MA. (2012) Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors. *J Neurosurg*;114:1603-8.

Chawla B, Sharma S, Sen S, et al. (2012) Correlation between clinical features, magnetic resonance imaging, and histopathologic findings in retinoblastoma: a prospective study. *Ophthalmology* ;119:850–6

Francis JH, Abramson DH, Brodie SE, et al. (2013) Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy in combination with ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 97 (2): 164-8.

Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A, et al. (2013) Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation. *J Clin Oncol* 31 (11): 1458-63.

Buitrago E, Del Sole MJ, Torbidoni A, et al. (2013) Ocular and systemic toxicity of intravitreal topotecan in rabbits for potential treatment of retinoblastoma. *Exp Eye Res* ;108:103–9.

Smith SJ, Smith BD. (2013) Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*;97(10): 1231–6

Buitrago E, Lagomarsino E, Mato G, et al. (2014) Stability of Melphalan Solution for Intravitreal Injection for Retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*, 132(11):1372–3.

Kashyap S, Sethi S, Meel R, et al. (2014) A histopathologic analysis of eyes primarily enucleated for advanced intraocular retinoblastoma from a developing country. *Arch Pathol Lab Med*;136:190e193

Berry JL, Kogachi K, Aziz HA, et al.:(2017) Risk of metastasis and orbital recurrence in advanced retinoblastoma eyes treated with systemic chemoreduction versus primary enucleation. *Pediatr Blood Cancer* 64 (4)

Francis JH, Marr BP, Brodie SE, et al. (2015) Intravitreal melphalan as salvage therapy for refractory retinal and subretinal retinoblastoma. *Retin Cases Brief Rep* ;1–4.

Shields CL, Douglass AM, Beggache M, et al. (2016) INTRAVITREOUS CHEMOTHERAPY FOR ACTIVE VITREOUS SEEDING FROM RETINOBLASTOMA: outcomes after 192 consecutive injections. The 2015 Howard Naquin Lecture. *Retina*;36(6):1184–90.

Roomasa Channa, MD, Jithin Yohanna, MD, Mary Aronow, MD, (2016) Advances in ophthalmology and optometry: Intravitreal chemotherapy for retinoblastoma.

Tsegelmaa Chuluunbat, Baasankhuu Jamiyanyav, Baylag Munkhuun, et al., (2016) Retinoblastoma in Mongolia: Clinical characteristics and survival from 1987 to 2014. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 6: 79-84.

Jasmine H. Saipriya Iyer, Scott E. Brodie et al. 2017: A comparison of treatment with ophthalmic artery chemosurgery with or without intravitreal and periocular chemotherapy. *American Academy of Ophthalmology*.

Anexos

36

Apéndice G: Declaración jurada


Yo Mauricio Aberto Berroterán, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 1-1444-0699 hago constar por medio de este acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Calificador de mi trabajo de investigación para optar por el grado de Licenciatura, en Medicina

juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado:

Aspectos Clínicos de retinoblastoma en la población pediátrica y el uso de la quimioterapia intra-arterial vs terapia convencional, es una obra original e inédita que ha

respetado todo lo preceptuado por las leyes penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; Artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que pueda considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.

En fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los 15 días del mes de Marzo de 2018

 1-1444-0699
Firma y cédula del estudiante

Apéndices

Apéndice A: Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 30/11/17 Hora de inicio: 4:30pm Hora de finalización: 5:20pm

Lugar de la atención: HNN Nombre del tutor: Dr. Leslie Arquello

Nombre del estudiante: Mauricio Aberto Berroterán

Objetivos de la sesión de trabajo

Lectura de la tesis

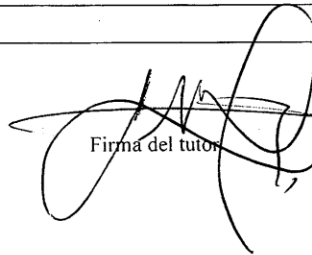
Acuerdos tomados

Cambiar planteamiento del problema y objetivos.
Cambiar estructura

Firma del estudiante



Firma del tutor



Apéndices

Apéndice A: Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 14/12/17 Hora de inicio: 2:00pm Hora de finalización: 2:30pm

Lugar de la atención: HNN Nombre del tutor: Dr. Leslie Arguello

Nombre del estudiante: Mauricio Aberto Berroterán

Objetivos de la sesión de trabajo
Revisión de bibliografía y
antecedentes.

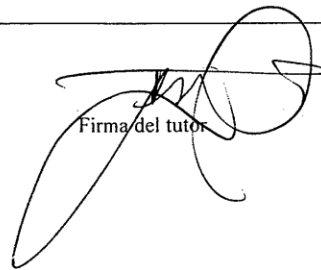
Acuerdos tomados

Ninguno.

Firma del estudiante



Firma del tutor



Apéndices

Apéndice A: Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 11/1/18 Hora de inicio: 3:30pm Hora de finalización: 6:00pm

Lugar de la atención: MNN Nombre del tutor: Dr. Leslie Arguello

Nombre del estudiante: Mauricio Aburto Bernsterán

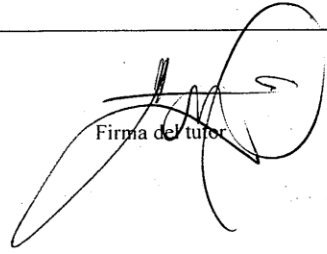
Objetivos de la sesión de trabajo
Tratamiento y novedades

Acuerdos tomados
Cambiar análisis y estructura
justificación

Firma del estudiante



Firma del tutor



Apéndices

Apéndice A: Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 25/1/18 Hora de inicio: 1:00pm Hora de finalización: 2:00pm

Lugar de la atención: HNAH Nombre del tutor: Dr. Leslie Arguello

Nombre del estudiante: Mauricio Aberto B.

Objetivos de la sesión de trabajo

Valoración tesis titada

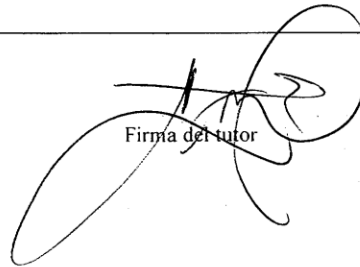
Acuerdos tomados

Lista para entrega

Firma del estudiante



Firma del tutor



Apéndices

Apéndice A: Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 5/3/18 Hora de inicio: 4:00pm Hora de finalización: 4:45pm

Lugar de la atención: MNN Nombre del tutor: Dr. Leslie Arguello

Nombre del estudiante: Mauricio Aburto

Objetivos de la sesión de trabajo

Velocidad de presentación

Acuerdos tomados

Cambiar estructura y disminuir diapositivas

Firma del estudiante



Firma del tutor

