

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE
POSGRADO

MANEJO ACTUAL DE RETINOBLASTOMA:
REVISIÓN DE EVIDENCIA RELEVANTE Y
ACTUALIZADA

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oftalmología para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología.

DR. JORGE MAURICIO CHAWAN SAAD

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2022

Agradecimientos

A Dios.

A mis docentes del posgrado por su paciencia y dedicación.

A mi tutora, la Dra. Raquel Benavides por el tiempo dedicado, su guía incondicional y los conocimientos brindados.

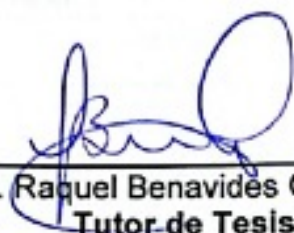
A mis padres Georges y Madeleine por la vida, y por enseñarme a vivirla, su soporte y su apoyo en todos los aspectos.

Agradecerle también a mis hermanos Jesús y Gabriela por darme ánimo y soporte durante todo este proceso.

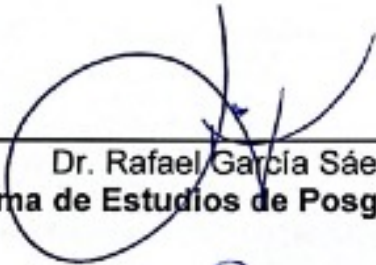
A mis amigos de toda la vida que me acompañan desde siempre.

A mi novia, la Dra. Amanda Leis, por su apoyo incluso para ingresar a este posgrado.

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado Oftalmología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología."



Dra. Raquel Benavides González
Tutor de Tesis



Dr. Rafael García Sáenz
Director Programa de Estudios de Posgrado en Oftalmología



Dr. Jorge Mauricio Chawan Saad
Candidato

Tabla de Contenidos

Agradecimientos	i
Resumen	iv
Abstract	v
Lista de Tablas	vi
Lista de Figuras	vii
Lista de Abreviaturas	viiviii
Introducción	1
Objetivos	4
Objetivo general:	4
Objetivos específicos:	4
Historia	5
Epidemiología.....	7
Fisiopatología	10
Histopatología.....	13
Genética	15
Diagnóstico	19
Signos y síntomas.....	20
Diagnósticos diferenciales.....	21
Fundoscopia e Imágenes de fondo de Ojo	21
Tratamiento	29
Quimioterapia.....	32
Radioterapia (External Beam Radiotherapy EBRT).....	38
Braquiterapia	39
Enucleación.....	39
Conclusiones	40
Bibliografía	41

Resumen

El retinoblastoma es el tumor intraocular primario más frecuente con una incidencia global de 1:16.000 a 18.000 nacidos vivos y en Costa Rica de 0.14-0.64 por cada 10 000 nacidos vivos. El retinoblastoma puede ser unilateral (60%) o bilateral (40%). Los casos bilaterales, en su mayoría son hereditarios y la mediana de edad de diagnóstico es de 1 año. Los casos unilaterales son en su mayoría no hereditarios, pero el 15% pueden serlo y la mediana de edad de presentación es de 2 años. Todos los niños con forma hereditaria portan mutación en el gen RB1. Los síntomas más frecuentes durante el diagnóstico son la leucocoria y el estrabismo. El diagnóstico se realiza mediante examen de fondo de ojo, sin embargo, la ecografía ocular y la imagenología (TC, RM) contribuyen tanto al diagnóstico como a la evaluación de la extensión de las enfermedades. El objetivo del tratamiento es asegurar la vida del paciente, seguido de salvar el globo ocular y la visión. La elección del tratamiento depende del estadiaje preciso que incluya lateralidad, el tamaño, la ubicación y la extensión del tumor. El pronóstico dependerá de la pronta detección del tumor y del tratamiento del paciente con un abordaje que incluya múltiples especialidades. Debido al avance en las modalidades de tratamiento durante las últimas dos décadas, la tasa de supervivencia del retinoblastoma ha aumentado globalmente y en Costa Rica, pero el seguimiento a largo plazo es mandatorio para los pacientes que hayan sobrevivido a un retinoblastoma, ya que existe el riesgo de desarrollar un segundo cáncer en el futuro.

Abstract

Retinoblastoma is the most frequent primary intraocular tumor with a global incidence of 1:16,000 to 18,000 live births and in Costa Rica of 0.14-0.64 per 10,000 live births. Retinoblastoma can be unilateral (60%) or bilateral (40%). Bilateral cases are always hereditary, and the median age of diagnosis is 1 year. Unilateral cases are mostly nonhereditary, but 15% may be, and the median age of presentation is 2 years. Most of the children with hereditary form carry mutation in the RB1 gene. The most frequent symptoms during diagnosis are leukocoria and strabismus. The diagnosis is made by fundus examination, however, ocular ultrasound and imaging (CT, MRI) contribute both to the diagnosis and to the evaluation of the extent of the diseases. The goal of treatment is to save the patient first, followed by saving the eyeball and vision. The choice of treatment depends on accurate staging including laterality, size, location, and extent of the tumor. The prognosis will depend on the early detection of the tumor and the treatment of the patient with an approach that includes multiple specialties. Due to the advancement in treatment modalities during the last two decades, the retinoblastoma survival rate has increased globally and in Costa Rica, but long-term follow-up is mandatory for patients who have survived retinoblastoma, since there is risk of developing a second cancer in the future.

Lista de Tablas

<i>Tabla 1. Clasificación Reese-Ellsworth.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabla 2. Clasificación Internacional de Retinoblastoma (ICRB).....</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 3. Clasificación TNM para retinoblastoma.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 4. Guía de tratamiento para retinoblastoma ICRB.</i>	<i>30</i>

Lista de Figuras

Figura 1 Rosetas de Flexner-Wintersteiner (flecha) y Rosetas de Homer-Wright (asterisco).	13
Figura 2 A. Invasión retrolaminar del nervio óptico. B. Invasión masiva coroides	14
Figura 3 A. Invasión al Nervio óptico B. Extensión tumoral hacia la lámina cribosa C. y D. Invasión Coroidea	14

Lista de Abreviaturas

- RB – Retinoblastoma
- RB1 - Gen de supresor de Retinoblastoma
- ADN - Ácido Desoxirribonucleico
- VPH – Virus de Papiloma Humano
- Dr. – Doctor
- UBM - Ultrasonido biomicroscopico
- OCT - Tomografía de coherencia óptica
- ICRB - Clasificación internacional de Retinoblastoma
- EBR - Radioterapia de haz externo
- IVC – Quimioterapia intravenosa
- IAC – Quimioterapia intra arterial
- TTT- Termoterapia transpupilar.
- VEC - Vincristine, Etoposide y Carboplatino
- IVitc – Quimioterapia intravítrea
- p-IVitc – Quimioterapia intravítrea de precision
- IcamC - Quimioterapia intracameral

Introducción

El Retinoblastoma (RB) es la neoplasia intraocular primaria más común durante la infancia(1), nace de la retina como un tumor neuroectodérmico primitivo y es único entre los tumores del sistema nervioso central debido a que se puede observar a través del ojo sin requerir métodos de imagen(2).

Representa el 2.5-4% de todas las neoplasias en niños, 66% de los casos se diagnostican antes de los 2 años y más del 90% antes de los 5 años.(3)

La incidencia anual en Estados Unidos es de aproximadamente 12 casos por cada millón de niños menores de 4 años (4), con una incidencia global anual estimada en 1 por cada 15,000-20,000 nacimientos vivos(5); no tiene predilección de género, raza o localización geográfica. Se documentan aproximadamente 9000 casos nuevos cada año en donde más del 80% son diagnosticados en países subdesarrollados (4).

En Costa Rica, la incidencia de la enfermedad es similar a la de países desarrollados con 0.14-0.28 casos por cada 10 000 nacidos vivos según un estudio publicado en 2017 por el Dr. Chen (6). En el periodo 2005-2018, la tasa de incidencia total de RB fue de 6.4 por cada 100 000 nacidos vivos, 4.2 para la presentación unilateral y 2.2 por cada 100 000 para el RB bilateral. Comparativamente tenemos una incidencia de RB mayor que la reportada en Estados Unidos pero similar a la de Europa.(7)

Preservar la vida del paciente es el objetivo principal en el diagnóstico y manejo del retinoblastoma. Un diagnóstico temprano es esencial para poder brindar un tratamiento curativo oportuno y costo-efectivo. En países desarrollados se alcanza una supervivencia a 5 años mayor del 90%(8), en países subdesarrollados la incidencia es mayor debido a que el diagnóstico se hace en estados avanzados de la enfermedad y la supervivencia puede llegar a ser menor del 30%(9).

En general el retinoblastoma es causado en su mayoría por mutaciones en el gen supresor de retinoblastoma RB1, sin embargo se han visto implicadas múltiples mutaciones genéticas que se encuentran en estudio actualmente. El signo clínico más común es la leucocoria (un reflejo blanquecino que se observa a través de la pupila) y puede producirse el desarrollo de estrabismo (desviación ocular secundaria).

El RB puede asociar diferentes presentaciones clínicas con respecto a lateralidad y progresión de la enfermedad, se clasifica según su presentación clínica fenotípica como unilateral o bilateral y genotípicamente como mutación germinal hereditaria o somática no heredable; el 75% de los casos diagnosticados no son hereditarios(6).

El diagnóstico de retinoblastoma es clínico y se basa en las características visibles del tumor. La realización de biopsias en la lesión no es recomendable debido al alto riesgo de crear siembras tumorales en el trayecto de la aguja(10), por tanto; el diagnóstico histopatológico no es necesario(2).

En las últimas décadas los avances médicos y tecnológicos han mejorado el pronóstico del RB hasta convertirlo en una enfermedad potencialmente curable.

En países desarrollados, la enucleación del ojo afectado se reserva para casos de enfermedad avanzada; sin embargo, en países subdesarrollados es el tratamiento de elección debido a su costo efectividad.

Afortunadamente, se han desarrollado otras técnicas terapéuticas para preservar el globo ocular y mantener el máximo potencial visual del ojo afectado; según su estadio se pueden ofrecer terapias locales como la quimioterapia intraocular e intraarterial, radioterapia (ya en desuso), termoterapia transpupilar o crioterapia y terapias sistémicas como el uso de quimioterapia intravenosa.

Para esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda exhaustiva de bibliografía. Esta abarca libros, guías internacionales, tesis académicas y literatura. Durante la investigación inicial se realizó una búsqueda de artículos en PubMed, se utilizó la cadena de búsqueda booleana “(*retinoblastoma*) and (*diagnos* or management* or protocol* or prevention or treatment*)” con lo que se obtuvieron 11868 resultados. Se seleccionaron artículos en inglés y español publicados entre 1944 y 2021; los artículos más antiguos se utilizaron como base histórica, como criterio de inclusión para esta revisión los artículos escogidos se publicaron en los últimos 10 años.

Objetivos

Objetivo general:

- Realizar una revisión bibliográfica completa sobre el manejo actual de pacientes con diagnóstico de Retinoblastoma.

Objetivos específicos:

- Exponer una reseña histórica de la descripción de la enfermedad.
- Describir la epidemiología del Retinoblastoma tanto global como en Costa Rica.
- Explicar la fisiopatología y genética del retinoblastoma.
- Describir el protocolo diagnóstico del retinoblastoma y la utilidad de las herramientas diagnósticas con las que contamos.
- Describir el estadiaje y las diferentes clasificaciones de la enfermedad que permitan dar el mejor abordaje terapéutico actual de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma.
- Abordar las distintas estrategias terapéuticas sistémicas y locales para pacientes con diagnóstico de retinoblastoma.

Historia

El primer caso documentado de Retinoblastoma lo realizó Petrus Pawius profesor de anatomía en Holanda en 1597(11), él describe el caso de un niño de 3 años con historia de varios meses de evolución de un tumor grande de aproximadamente 2 puños que protruía el globo ocular y músculos adyacentes del ojo izquierdo; en ese momento a pesar de las limitantes tecnológicas el Dr. Pawius interviene quirúrgicamente a dicho paciente en abril de 1597 y le da seguimiento hasta su muerte. Le realiza una autopsia y describe características del tumor que son compatibles con las de un retinoblastoma avanzado en la actualidad.

En 1767 el Dr. William Hayes describe la pérdida de la apariencia oscura de la pupila asociado a un aclaramiento similar a la del ojo de un gato en la oscuridad en un tumor de una niña de 3 años. El Dr. Beer describe un hallazgo similar al del Dr. Hayes en 1817 e indica que se observa un reflejo blanquecino en la pupila enferma. Ambas descripciones dieron vida al termino “ojo de gato amaurótico” conocido actualmente como leukocoria. El ojo de gato amaurótico o amaurosis de la pupila fue el signo patognomónico de la enfermedad hasta mediados del siglo 19.

El Dr. Wardrop (1782-1869) fue un cirujano escocés pionero en el diagnóstico y tratamiento de retinoblastoma, se dedicaba a disecar tumores oculares, describió en forma correcta su origen en retina y documentó la extensión del tumor hacia el nervio óptico, cerebro y estructuras adyacentes. Determinó la importancia de la enucleación temprana para evitar el avance de la enfermedad.

En 1850 Hermann von Helmholtz inventó el oftalmoscopio y fue el primero en observar un fondo de ojo; la introducción del oftalmoscopio permitió el diagnóstico

temprano del retinoblastoma. Esto asociado con avances de la época en anestesia, permitió el tratamiento temprano de la enfermedad.

En 1890 el Dr. Simon Flexner y Dr. Hugo Wintersteiner observaron formaciones intracelulares en forma de rosetas alrededor del lumen citoplasmático, en preparaciones histológicas oculares. Las rosetas de Flexer-Wintersteiner son características diagnósticas de retinoblastoma temprano en niños.

En 1921 El Dr. Verhoeff publicó el primer reporte de caso de retinoblastoma; le dio seguimiento por 34 años y describió un buen estado general del paciente con una visión 20/20 del ojo sano; destacando la importancia de la enucleación inmediata como primera opción terapéutica para el retinoblastoma. Además, observó células del tumor similares a células indiferenciadas de retina del embrión llamados retinoblastos, es acá donde nace el termino retinoblastoma para esta enfermedad. Este término fue aceptado por la Sociedad Americana de Oftalmología en 1926.

En 1971 el Dr. Alfred Knudson desarrolló 2 hipótesis sobre la etiología de la enfermedad, la teoría de los hits; describió que el retinoblastoma podía tener un origen hereditario o no hereditario; en su forma hereditaria una mutación es heredada por la línea germinal y la segunda mutación es somática, en la forma no hereditaria ambas mutaciones son somáticas. Esta hipótesis cambió el concepto de desarrollo tumoral secundario a activación de oncogenes e introdujo la pérdida de función de supresores tumorales como factor etiológico.(12)

Epidemiología

Global

En Estados Unidos el RB representa aproximadamente el 6% de todas las neoplasias pediátricas en menores de 5 años.

En países no desarrollados la incidencia de Retinoblastoma es más alta, y generalmente se diagnostican en forma tardía en estadios avanzados de la enfermedad, comprometiendo la integridad del ojo y de la vida del paciente(11).

En países desarrollados la supervivencia de niños con RB alcanza un 97% en comparación con países subdesarrollados que logran alcanzar una supervivencia entre 40-79%. Factores socioeconómicos, como la alfabetización, pobreza, falta de personal capacitado e infraestructura inadecuada, contribuyen a la enorme brecha en las tasas de supervivencia entre naciones desarrolladas y naciones subdesarrolladas. (13)

Costa Rica (6,7)

En nuestro país se cuenta con dos estudios realizados por el Dr. Chen et al. en 2017 y la tesis presentada por la Dra. Ramírez en 2019, ambos son estudios de casos retrospectivos y observacionales entre el 2005-2018 que dan luz a la tendencia del RB en nuestra población.

La evidencia mostrada en estos estudios demuestra que el RB tiene una incidencia que oscila entre 0.14-0.64 por cada 10 000 nacidos vivos, con una edad promedio de 1.6 ± 1.6 años en el momento del diagnóstico, abarcando edades entre 1mes y 7 años; un 50% de los pacientes tenía entre 0.8-2.0 años con una relación de 1.3:1,

mujer:hombre. Estos datos son similares a los obtenidos en países desarrollados como Estados Unidos, Canadá y Taiwán.

En Costa Rica se reporta que hasta el 25% de los casos tienen una presentación bilateral de la enfermedad. El 13.3% de los pacientes estudiados se clasificaron como hereditarios, demostrando que la presentación fenotípica observada no necesariamente estará relacionada al genotipo del tumor. Este porcentaje de presentación es menor al reportado internacionalmente y se ve afectada ante la limitante de estudios genéticos precisos en nuestro país.

El 77.8% de los casos se clasificaron en estadios D y E, siendo el estadio E el más común. Un 6.6% se clasificó en estadios temprano y ninguno de los pacientes estudiados presentaba enfermedad extraocular o metastásica en el diagnóstico inicial. Específicamente, según los datos presentados por la Dra. Ramírez, del grupo de pacientes con retinoblastoma unilateral se diagnosticó un 4% en estadio A y B, 7% en estadio C, 19% en estadio D y 69% en estadio E, mientras que la presentación bilateral al momento del diagnóstico se clasificó de la siguiente manera: 9% estadio A, 18% estadio B, 5% estadio C, 43% estadio D y 25% estadio E. La tendencia demuestra una mayor incidencia en RB unilateral de 42 casos por cada millón de niños nacidos vivos.

En el estudio presentado por Chen et al. los pacientes tuvieron una supervivencia mayor al percentil 96, con una mortalidad de 6.1 por cada mil personas por año y una supervivencia a 5 años entre 91-95%, similar a la supervivencia de países desarrollados.

Los pacientes con enfermedad avanzada que recibieron manejo conservador como tratamiento primario tuvieron una evolución subóptima en comparación con los pacientes que se trataron en forma radical con enucleación asociado a terapias adyuvantes.

Fisiopatología

Todos los RB inicialmente están confinados a la retina, la formación del tumor inicial ocurre rápidamente y tiene un tiempo de doblaje tumoral de aproximadamente 15 días. La formación temprana del tumor ocurre en su mayoría en la parte externa de la retina originándose en la capa nuclear externa.

El retinoblastoma se origina de los retinoblastos primitivos, inicia en una mutación bialélica del gen supresor de tumores RB1(4) en una célula de la retina susceptible. La mutación produce una disfunción del gen, pérdida del mecanismo de heterocigocidad y/o de la función de silenciamiento del gen. La célula con mutación de RB1 produce proliferación de un tumor de retina benigno que posteriormente sufre transformación maligna con proliferación descontrolada. (12)

La angiogénesis tumoral es esencial debido a que la avascularidad restringe el crecimiento potencial de la masa. Los tumores en crecimiento inician con neovascularización en respuesta a factores de crecimiento y angiogénicos. Estos neovasos se pueden observar en una angiografía con fluoresceína como un patrón reticular de capilares finos en RB pequeños y neovasos grandes con patrones de bifurcación asimétricos asociado a hipoperfusión en tumores grandes.

La neovascularización permite el crecimiento del tumor, con un patrón de crecimiento endofítico que se caracteriza por el crecimiento del RB hacia la cavidad vítrea y un patrón de crecimiento exofítico que se observa como crecimiento del tumor hacia el espacio subretiniano.(14) La pérdida de adhesión celular permite la aparición de siembras vítreas y subretinianas.

Los tumores que invaden el vítreo y el espacio subretiniano entran en un microambiente con poco oxígeno y nutrientes. Las siembras tumorales tempranas están limitadas a 2 células tumorales que rodean un centro necrótico tumoral y que eventualmente, con la progresión de la enfermedad desarrollan masas avasculares en estos espacios con la capacidad de prosperar en dicho microambiente.

Conforme avanza la enfermedad, el tumor produce una destrucción total y puede hasta reemplazar la retina con células neoplásicas, las células tumorales pueden avanzar a través del nervio óptico e invadir el quiasma y el cerebro por crecimiento contiguo o por siembras hacia leptomeninges.

Una vez que el RB alcanza el coroides puede producir metástasis por vía hematogena hacia el pulmón, médula ósea y otros órganos. Para lograr esto, las células tumorales deben adquirir habilidades que no están presentes durante estadios iniciales, estas células deben tener la capacidad de digerir y moverse a través de la matriz extracelular, atravesar las capas de la pared de los vasos y crear un nuevo microambiente.

Factores de Riesgo

Edad avanzada paterna es uno de los pocos factores de riesgo identificados para RB, se asocia con RB hereditario y a nuevas mutaciones esporádicas del gen RB1. El 80-85% de tumores hereditarios preferencialmente retuvieron el alelo paterno mutado como resultado de un error en la mitosis cromosomal.

Déficit dietético materno durante la gestación puede afectar la incidencia del retinoblastoma no hereditario. Entre los factores de riesgo para esta forma de la enfermedad también se puede mencionar la exposición a radioterapia gonadal previo a la concepción y progenitores que laboren en la industria de metales.

Algunos estudios sugieren la relación entre infecciones virales asociadas al virus de papiloma humano y la aparición de RB. Se sabe que la infección producida por el VPH puede desactivar la función de las proteínas supresoras de tumores. Los VPH se dividen en tipos de bajo y alto riesgo debido a su potencial oncogénico y cuentan con varias oncoproteínas (p. ej., E6 y E7) que pueden interferir con los reguladores del ciclo celular. Las oncoproteínas E6 pueden unirse a la proteína celular P53 y posteriormente promover la formación de tumores. E7 se une al gen supresor tumoral de retinoblastoma y elimina su forma no fosforilada, con lo que consigue suprimir sus funciones antitumorales de manera parcial o total. Sin embargo, hay estudios que reportan que no hay relación entre infecciones virales y el RB y la prevalencia de VPH ha sido reportada entre 0 a 69% en las diferentes literaturas exploradas por lo que sobre la base de las diferencias en el ámbito de los estudios, no se puede concluir una clara prevalencia de la infección viral en el retinoblastoma.(15)

Histopatología

El RB es un tumor pequeño de células redondas azuladas, las células tienen un núcleo basofílico grande y escaso citoplasma. El tumor es altamente proliferativo y presenta áreas de mitosis y necrosis(2). Los tumores muestran diferentes grados de diferenciación, se pueden observar rosetas de Flexner-Wintersteiner las cuales están compuestas por un lumen vacío rodeado de células columnares; también se pueden observar rosetas de Homer Wright, la presencia de ambas rosetas es patognomónico de Retinoblastoma. (16)

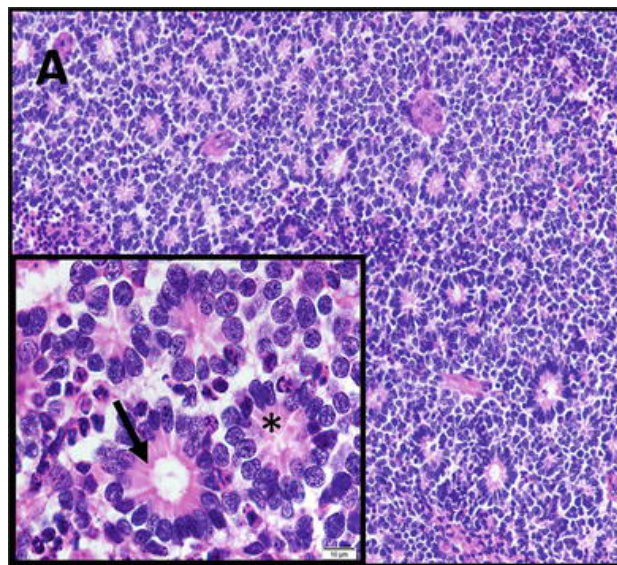


Figura 1 Rosetas de Flexner-Wintersteiner (flecha) y Rosetas de Homer-Wright (asterisco).

El objetivo principal del diagnóstico histopatológico es identificar el riesgo de metástasis; la valoración por patología de la pieza enucleada, permite valorar factores de alto riesgo y establecer el estadiaje patológico para orientar el manejo de retinoblastoma.(12) Existen 3 datos histológicos documentados en ojos enucleados que correlacionan con un riesgo aumentado a enfermedad metastásica.(17)

1. Invasión retrolaminar del nervio óptico.
2. Invasión difusa coroidea.
3. Invasión de la esclera.

La Invasión retrolaminar del nervio óptico como hallazgo único o asociado a cualquier grado de invasión coroidea (focal o difusa) son indicación de quimioterapia adyuvante.

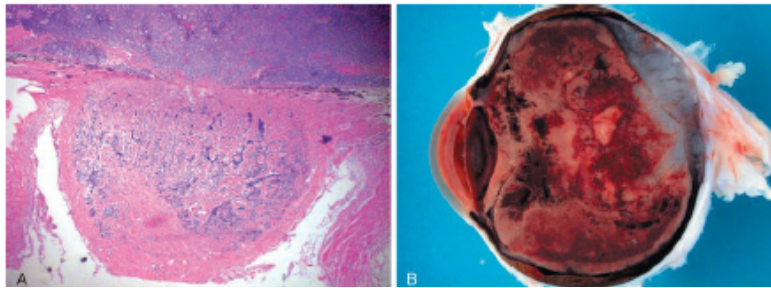


Figura 2 A. Invasión retrolaminar del nervio óptico. B. Invasión masiva coroides

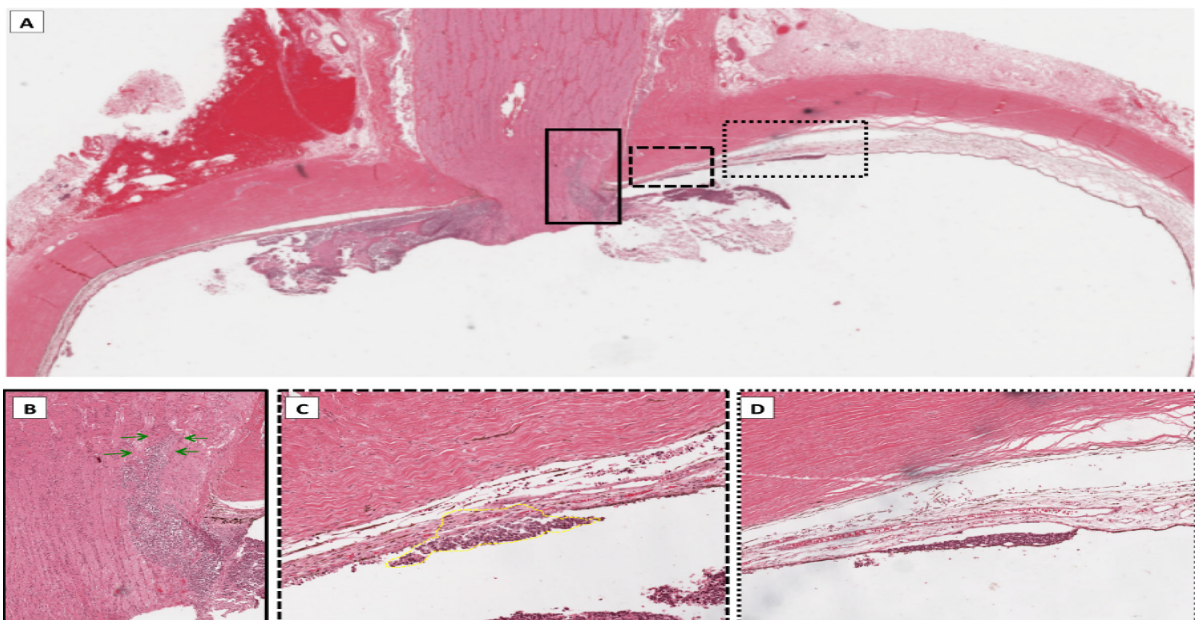


Figura 3 A. Invasión al Nervio óptico B. Extensión tumoral hacia la lámina cribrosa C. y D. Invasión Coroidea

Genética

Alrededor del 60-75% de los pacientes con RB presentan la variante no hereditaria de la enfermedad, estos pacientes tienen una expectativa normal de vida si son tratados tempranamente para eliminar por completo el RB; en promedio el diagnóstico se realiza alrededor de los 2 años, la neoplasia siempre es unilateral y el riesgo de desarrollar otras malignidades es igual al del resto de la población.

El otro 35-40% de los diagnósticos de RB tienen el gen RB1 en su forma hereditaria con el síndrome de disposición neoplásica, como rasgo dominante heredan una única copia mutada del alelo inactivo de RB1, sin embargo, genéticamente el tumor requiere la inactivación de ambas copias del gen RB1 en al menos un retinoblastoma para que se desarrolle la malignidad.

Los pacientes que presentan la mutación hereditaria del gen RB1 (hit1) requieren de una segunda mutación somática (hit 2) en una o varias células de la retina para el desarrollo de la enfermedad. En la mayoría de los casos esta mutación germinal es de novo, no se presenta en los padres; por lo que no todos los pacientes que tienen presentación bilateral de la enfermedad tienen forma hereditaria de RB.(18)

El término “retinoblastoma bilateral” solo debe ser utilizado para describir el fenotipo de la enfermedad, cuando se desea definir el genotipo se debe utilizar el término RB hereditario o germinal.

Un 50% de los hijos tienen el riesgo de heredar la mutación RB1 de un padre afectado; se asocia con un riesgo del 97% de padecer RB, por tanto, en niños que cuenten con antecedentes heredo familiares se debe ofrecer estudios genéticos

para la detección temprana de mutaciones predisponentes, esto con el objetivo de incluir estos pacientes en programas de tamizaje en donde se permita identificar tumores en estadios tempranos, ofreciendo de esta manera terapias conservadoras disminuyendo considerablemente la mortalidad en estos casos.

Desafortunadamente en Costa Rica no contamos con tamizaje genético en pacientes con historia heredofamiliar de RB.

Gen Supresor de tumores de Retinoblastoma RB1

El gen supresor de tumores de Retinoblastoma RB1 es una fosfoproteína nuclear esencial para el punto de control G1/S del ciclo de regulación celular. Fue el primer gen supresor de tumores en ser clonado(11); RB1 está ubicado en la banda del cromosoma 13q14.2, consiste en 27 exones que codifican 4.7kb de mRNA y se han documentado 1748 variantes únicas.(5) En padres añosos, es más común la mutación del gen durante la espermatogénesis.

Este gen ha sido extensivamente estudiado y se siguen describiendo funciones asociadas a RB1. Es claro que el RB1 tiene un rol importante en el proceso de envejecimiento celular, reparación de ADN y apoptosis; por lo que una disfunción de este gen es una de las principales causas en el desarrollo de neoplasias en edad pediátrica y en el adulto.

Una persona con el Síndrome de disposición neoplásica con genotipo RB1^{+/-} tiene un 90-95% de probabilidad de desarrollar RB. Cabe destacar que solo el 7-10% de los pacientes con RB tiene antecedentes heredofamiliares positivos por RB. En general el diagnóstico de la forma hereditaria de la enfermedad se realiza entre el

mes y el año de edad; un 85% de estos pacientes tienen presentación bilateral de la enfermedad, los pacientes que presentan la forma hereditaria unilateral tienden a desarrollar tumores multifocales en el ojo afectado.

Entre el parto y los 5 años alrededor el 5-6% de los pacientes con la forma hereditaria de RB desarrollan un tumor intracraneal en línea media que involucra la glándula pineal o la región supraselar, histológicamente es similar al RB y es denominado pinealoma; se considera un tumor neuroectodérmico primitivo (PNET). Esta presentación se denomina Retinoblastoma trilateral(19); es importante determinar que el tumor intracraneal es primario y no se considera metástasis. Estos tumores usualmente se diagnostican antes o en un lapso de 2 años posterior al primer diagnóstico de RB.

Los pacientes con la forma hereditaria tienen un riesgo elevado de desarrollar osteosarcomas, sarcomas de tejido blando u otros tumores mesenquimales a lo largo de la adolescencia; luego pueden desarrollar melanomas, neoplasias cerebrales, de pulmón o vejiga. El riesgo es aun más elevado en pacientes que recibieron radioterapia.(18)

Cualquier paciente que tenga el gen RB1 en células extraoculares son considerados casos hereditarios, pacientes con tumores unilaterales sin mutación extraocular de RB1 son considerados casos somáticos. El 90% de los retinoblastomas no tienen antecedentes familiares y son el resultado de nuevas mutaciones.

Sumado a la pérdida de RB1, podemos encontrar comunmente alteraciones específicas en el número de copias de otros genes en el retinoblastoma RB1-/- . Hay

ganancias en los oncogenes MDM4, KIF14 (1q32), MYCN (2p24), DEK y E2F3 (6p22) y pérdida del gen supresor de tumores CDH11 (16q22-24). Existen otras alteraciones genómicas menos comunes en los tumores de retinoblastoma incluyen la expresión diferencial de microARN, variantes recurrentes de un solo nucleótido/inserción-delección en los genes BCOR y CREBBP, y regulación positiva de tirosina quinasa de bazo (SYK).

En comparación con el panorama genómico de otros cánceres, el retinoblastoma es uno de los menos mutados, y la modificación epigenética de la expresión génica puede influir un papel importante en la progresión del retinoblastoma. SYK es un protooncogén metilante postulado requerido para la supervivencia del retinoblastoma a nivel celular. Se encontró que estaba en aumento en el retinoblastoma y está siendo estudiado como un objetivo potencial de la terapia anti oncogénica. Estuvo presente en 100% de retinoblastomas y 0% de retina normal histológicamente por tinción inmunohistoquímica de muestras patológicas de ojos enucleados con retinoblastoma. Hay una forma recientemente reconocida de retinoblastoma con genes RB1 normales. El 2% de los pacientes con retinoblastoma unilateral tienen RB1+/+. Además, se han encontrado tumores MYCNA, en los que se amplifica el oncogén MYCN (28–121 copias de ADN en lugar de las 2 copias normales). Estos niños se diagnostican a una edad media de 4,5 meses en comparación con 24 meses para pacientes con RB-/- unilateral no hereditario, y los tumores son histológicamente distintos con características avanzadas en el momento del diagnóstico. (20)

Diagnóstico

El diagnóstico de Retinoblastoma es clínico y usualmente se realiza mediante oftalmoscopia directa con dilatación farmacológica de la pupila. En general el diagnóstico se realiza en niños entre los 0 y 5 años aunque existen casos de diagnósticos intrauterinos y también se pueden presentar en niños de hasta 8 años.

El retinoblastoma tiene una amplia variabilidad, su presentación clínica varía según su forma de presentación fenotípica unilateral o bilateral. La enfermedad bilateral se presenta en edades más tempranas con un promedio de 12 meses antes que en aquellos pacientes con enfermedad unilateral.

Entre más temprana la edad al diagnóstico más probabilidad de que el tumor se presente en el polo posterior.(18) Tumores tempranos se manifiestan como una masa discreta en la retina, blanquecina sin asociar vascularidad intrínseca; conforme avanza la enfermedad el tumor aumenta tanto el diámetro basal como la altura apical y asocia aumento de la vascularidad; eventualmente causando siembras subretinianas y en vítreo. El tumor en crecimiento puede producir desprendimiento de retina, glaucoma neovascular y/o hemovítreo antes de desarrollar metástasis extraoculares.

Una vez identificado el retinoblastoma se debe realizar una valoración exhaustiva de la enfermedad y el entorno psicosocial del paciente. Se debe realizar una valoración completa de la afectación neoplásica con el fin de decidir la extensión del tratamiento a elegir, con el fin de evitar efectos secundarios innecesarios.

Una historia clínica positiva por retinoblastoma debe levantar alertas de retinoblastoma hereditario y debe de tomarse en cuenta para decidir la necesidad de quimioterapia adyuvante aun en caso de RB unilateral.

Signos y síntomas

Usualmente los signos clínicos son observados por los padres o cuidadores del paciente. El signo de alarma más común es leucocoria (60%) en donde el reflejo rojo es reemplazado por una decoloración blanquecina como resultado de un crecimiento anormal y calcificación del tumor intraocular que usualmente es observado en fotografías en las que se utiliza la iluminación de la cámara.

En casos avanzados de RB se manifiesta con ausencia del reflejo rojo ocular, se observa oscuro y puede estar asociado a hemorragias vítreas, necrosis tumoral o desprendimiento de retina. Cuando el RB afecta la visión central en estadios tempranos de la enfermedad se pierde la binocularidad puede presentarse un estrabismo secundario a privación o falta de estímulo visual (20%) (18); adicionalmente el RB puede presentarse asociado con signos atípicos como uveítis, neovascularización, hemorragias conjuntivales, hipopion y celulitis orbitaria; estos signos son considerados tardíos y se relacionan con un pobre pronóstico de supervivencia a 5 años.(4)

El retinoblastoma avanzado puede presentarse con cambios en la pigmentación del iris, aumento en diámetro corneal y/o celulitis orbitaria no infecciosa.

El glaucoma de ángulo cerrado es una manifestación tardía de tumores avanzados, que se presenta por la presión del tumor contra el diafragma del cristalino o por la

oclusión del ángulo de la cámara anterior por células tumorales o proliferación neovascular del iris que involucra el ángulo de la cámara anterior.

Diagnósticos diferenciales

1. Retinoma.
2. Enfermedad de Coats.
3. Vítreo persistente hiperplásico primario.
4. Meduloepitelioma.
5. Melanoma Uveal.
6. Otras causas de desprendimiento de retina.
7. Toxocariasis intraocular.

Fundoscopia e Imágenes de fondo de Ojo

Previo a la existencia de dispositivos que permitieran adquirir imágenes del fondo de ojo, se utilizaban dibujos de la retina para mapear la topografía retiniana, lesiones y tratamientos aplicados mediante oftalmoscopia indirecta. Las imágenes de fondo de ojo contribuyeron una manera de capturar digitalmente el ojo por lo que son una parte esencial del diagnóstico y facilitan la consulta, colaboración y seguimiento preciso de la respuesta del tumor al tratamiento seleccionado. Se debe realizar una exploración bajo anestesia con oftalmoscopia directa e incluir, en caso de disponibilidad, fotos del fondo de ojo que incluyan una valoración completa y documentación de cada detalle del segmento posterior para realizar un estadiaje clínico preciso, ya que de esto dependerá la conducta terapéutica a tomar y facilitará el seguimiento clínico del paciente.

La angiografía de fluoresceína en conjunto con una cámara de fondo de ojo portátil también es importante para documentar vascularización, especialmente en el seguimiento de tumores avanzados.

Resonancia magnética

La resonancia magnética brinda importantes datos diagnósticos y pronósticos de RB. Es necesario para descartar afectación trilateral, la sensibilidad de este estudio es variable y ofrece orientación clínica mediante la identificación de características de alto riesgo:

1. Invasión del nervio óptico: se observa engrosado
2. Invasión coroidea: se observa engrosado e irregular
3. Invasión escleral: tejido hiperdenso posterior a la coroides
4. Invasión intracraneal hacia región supraselar.

Se utiliza además para confirmar calcificaciones documentados en el ultrasonido o fondo de ojo y puede detectar siembras vítreas o en segmento anterior, especialmente en ojos con opacidad de medios que no permiten explorar adecuadamente el segmento posterior. La utilización de tomografía axial computarizada es generalmente evitada en retinoblastoma por el riesgo que confiere la radiación especialmente en paciente con una mutación del gen RB1, los cuales ya tienen un riesgo incrementado de una segunda malignidad primaria.

Ultrasonido ocular

El ultrasonido ocular modo B (con una sonda de 10MHz) que captura imágenes en dos dimensiones se utiliza como parte del protocolo diagnóstico de RB, ya que permite distinguir, medir e identificar cambios en las estructuras oculares; así como la presencia de masas, desprendimiento de retina o coroides entre otras patologías. Lo observado dependerá del crecimiento que presente la lesión y de la numerosidad y lateralidad de la misma. En general los hallazgos ecográficos se observarán como una masa intraocular sólida, única o múltiple, irregular, de ecogenicidad heterogénea y con calcificaciones en el 90% de los casos. Las calcificaciones son generalmente focales, aunque pueden producirse también calcificaciones finas diseminadas. Se observa desprendimiento de retina en todos los casos y el hemovítreo es frecuente. El tamaño ocular es normal. Además, el ultrasonido ocular es importante para determinar la extensión de la lesión a la coroides, el nervio óptico y la órbita, si bien la extensión extraocular debe valorarse con tomografía axial computarizada o resonancia magnética (28).

El ultrasonido de alta frecuencia (20-50MHz) llamado también ultrasonido biomicroscópico (UBM) produce imágenes con una resolución mejor que el modo B; y se considera esencial para determinar la proximidad del tumor a la cámara anterior lo cual contribuye a realizar un estadiaje más preciso de la lesión.

El Ultrasonido ocular además de ser una herramienta diagnóstica también permite monitorizar la evolución del tratamiento, principalmente comparando el tamaño de la lesión. Sin embargo, este método de imagen no logra distinguir entre RB activo e inactivo.

OCT

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una herramienta que ofrece imágenes con resolución mejor que la de la RMN, permite un análisis en vivo de retinoblastomas pequeños. la OCT permite monitorear la respuesta al tratamiento, crecimiento del tumor, la relación de tumor con la fovea para predecir la afectación visual e identificar retinoblastomas subclínicos.

La OCT ha permitido determinar la localización específica del origen del retinoblastoma en la capa nuclear externa de la retina, sin embargo carece de la especificidad para distinguir las imágenes de otras lesiones intrarretinianas pequeñas. (21)

Estadía

Las características clínicas e imagenológicas en la presentación del retinoblastoma nos otorgan datos valiosos para clasificar la enfermedad en cada ojo y, de esta manera dirigir el tratamiento.

Clasificación Reese-Ellsworth

Durante la época en que el retinoblastoma se trataba principalmente con radiación, la clasificación de Reese-Ellsworth era la mas utilizada, separando las clases de tumores por su respuesta predicha al tratamiento con radiación.

Tabla 1. Clasificación Reese-Ellsworth.

Grupo	Probabilidad de salvar el globo ocular	Características
I	Muy Favorable	A. Tumor solitario, más pequeño que 4 diámetros del disco (DD), localizado en o el ecuador o atrás del mismo. B. Tumores múltiples, ninguno mayor que 4 DD, todos localizados en el ecuador o atrás del mismo.
II	Favorable	A. Tumor solitario de 4 a 10 DD localizado en el ecuador o detrás del mismo B. Tumores múltiples de 4 a 10 DD localizados atrás del ecuador
III	Posible	A. Cualquier lesión localizada delante del ecuador. B. Tumor solitario mayor de 10 DD localizado atrás del ecuador.
IV	Desfavorable	A. Tumores múltiples, algunos mayores de 10 DD. B. Cualquier lesión que se disemina anteriormente hasta la ora serrata.
V	Muy desfavorable	A. Tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina B. Diseminación vítrea

Clasificación internacional de retinoblastoma intraocular (ICRB)

A medida que la quimioterapia sistémica comenzó a introducirse por encima de la radiación como tratamiento, se desarrolló la Clasificación Internacional de Retinoblastoma (ICRB) por Murphree et al. en el año 2005, la cual se basó en gran medida en la progresión natural de la enfermedad desde tumores pequeños no cercanos al polo posterior y la mácula (facilmente tratables con Láser) y tumores centrales más grandes con diferentes grados de invasión o siembra y desprendimiento de retina. Posteriormente, otros grupos (shields et al. y Novetsky et al.) introdujeron modificaciones al ICRB original, principalmente en la distancia a la cual se clasifican las siembras vítreas y subretinales haciendo que en una clasificación un tumor sea considerado de bajo riesgo y en la variante modificada de la clasificación sea considerado de alto riesgo, lo que dificulta la comparación entre estudios y centros (2).

Esta clasificación se basa en la historia natural de la enfermedad y en la probabilidad del éxito utilizando quimioterapia como tratamiento conservador. Esta clasificación

es el método de estadiaje actual, permite evaluar el riesgo de perder el ojo afectado y la probabilidad de curar el ojo manteniendo algún grado de visión. En el grupo A las lesiones son pequeñas alejadas de la fovea y el nervio óptico, se clasifican en A y B todos los tumores confinados a la retina. En el grupo C y D existe extensión del tumor al vítreo y el espacio subretiniano, el grupo C la extensión es local <3mm del margen del tumor y en el D hay siembras difusas (>3mm). En el grupo E el ojo tiene algún grado de pérdida de la anatomía.

Tabla 2. Clasificación Internacional de Retinoblastoma (ICRB)

Grupo	Riesgo	Características
A	Muy Bajo	Tumor Intraretiniano pequeño, no cercano a la fovea o al disco óptico <ul style="list-style-type: none"> • Todos los tumores de <3mm en su dimensión o mayor confinado a la retina. • Todos los tumores ubicados a >3mm de la fovea y a 1.5mm del disco óptico.
B	Bajo	Todos los tumores intraretinianos sin siembras vítreas o subretinianas <ul style="list-style-type: none"> • Tumores confinados a la retina que no se encuentren en el grupo A. • Tumor de cualquier tamaño o localización sin siembras en vítreo o subretiniales. • Pequeño halo de líquido subretiniano (3mm del borde del tumor).
C	Moderado	Enfermedad local con mínima siembra focal subretiniana o vítrea <ul style="list-style-type: none"> • Líquido subretiniano que involucra al menos un cuadrante del fondo de ojo. • Siembra local vítrea o subretiniana a menos de 3mm del tumor.
D	Alto	Enfermedad difusa con siembras significativas en vítreo y/o subretinianas <ul style="list-style-type: none"> • Tumor masivo o difuso • Líquido subretinal en un cuadrante del fondo de ojo hasta desprendimiento completo de retina • Siembra subretinal difusa, puede incluir placas subretinianas o nódulos tumorales • Enfermedad vítrea difusa o masiva y puede incluir siembras “grasosas” o masas avasculares
E	Muy Alto	Presencia de uno o más de los siguientes factores de pobre pronóstico: <ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma neovascular o buftalmos. • Tumor anterior a la cara anterior del vítreo involucrando el cuerpo ciliar o el segmento anterior en el examen físico o ultrasonido biomicroscópico. • Retinoblastoma difuso infiltrativo. • Opacidad secundaria a hemorragias. • Necrosis Tumoral con celulitis orbital aséptica. • Phthisis bulbi.

Clasificación TNM

Al igual que con otros tumores malignos, el retinoblastoma también se clasifica en etapas usando el sistema de clasificación de la Comisión Conjunta Estadounidense sobre la "Metástasis del nódulo tumoral" (TNM). Su objetivo principal es proporcionar un camino a seguir para la clasificación del retinoblastoma. La etapa Tumor se aplica primero por ojo en función de las características clínicas, y la puntuación del paciente se basa en el ojo más avanzado. Las imágenes radiológicas son importantes en la determinación de la etapa de metástasis, particularmente para delinear cualquier compromiso del SNC. La edición más reciente del TNM también incluye una nueva característica, la "H" adicional o rasgo hereditario, que denota riesgo de tumores multifocales. que puede afectar tanto a los ojos como al cerebro (retinoblastoma trilateral). Todavía, el sistema TNM no estadifica el retinoblastoma trilateral (2).

El uso de múltiples esquemas de clasificación genera confusión en la comunidad clínico-científica por lo que se propone una recolección de datos suficiente y global como estrategia para desarrollar una clasificación universalmente aceptada, basada en la evidencia y características mas importantes en la presentación que permitan predecir el éxito en sobrevida del paciente y estructuras oculares, además de la comparación entre estudios.

Tabla 3. Clasificación TNM para retinoblastoma.

Definición de tumor primario (cT)	
cTX	Desconocimiento de evidencia de tumor intraocular
cT0	Sin evidencia de tumor intraocular
cT1	Tumor intraocular con liquido sub retinal ≤5mm de la base de cualquier tumor
cT1a	Tumores ≤3mm a mas de 1.5mm del disco y fovea
cT1b	Tumores >3mm a menos de 1.5mm del disco y fovea
cT2	Tumor intraocular con desprendimiento de retina, siembras vitras o subretinales
cT2a	Liquido subretinal >5mm de la base de cualquier tumor
cT2b	Tumor con siembras vitras y/o subretinales
cT3	Tumor intraocular avanzado
cT3a	Phtisis o prephthisis bulbi
cT3b	Invasión tumoral de la pars plana, cuerpo ciliar, lente, iris o camara anterior
cT3c	Aumento de la presión intraocular con neovascularización y/o buftalmos
cT3d	Hifema y/o hemorragia vitrea masiva
cT3e	Celulitis orbita aseptica
cT4	Tumor extraocular involucrando la orbita e incluyendo el nervio optico
cT4a	Datos radiologicos de invasión retrobulbar, engrosamiento del nervio optico o invasión del tejido de la orbita
cT4b	Tumor extraocular evidente con proptosis y efecto de masa
Definición de linfadenopatía regional (cN)	
cNX	No son evaluables
cN0	Sin afectación regional
cN1	Nodulos periauriculares, submandibulares y cervicales
Definición de Metástasis a distancias (M)	
cM0	No datos o sintomas de metastasis
cM1	Mestastasis a distancia sin confirmación por microscopia
cM1a	Tumor que involucra sitio a distancia confirmación clinica o por imagenes
cM1b	Tumor que invade el sistema nervioso central sin incluir retinoblastoma trilateral
pM1	Mestastasis a distancia confirmado por microscopia
pM1a	Diagnostico histopatologico de metastasis a distancia
pM1b	Diagnostico histopatologico de metastasis a SNC
Definición de herencia	
HX	Sin evidencia de herencia
H0	Alelos RB1 normales
H1	Retinoblastoma bilateral, RB Trilateral, AHF o mutación RB1

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de retinoblastoma es mantener con vida al paciente, seguido de la preservación del globo ocular y por último mantener la visión del ojo afectado. La supervivencia depende de la prevención de recurrencias o metastasis(9) por lo que la preservación del globo ocular se reserva en enfermedades con bajo riesgo de diseminación.

El manejo del retinoblastoma ha evolucionado drásticamente en un periodo corto de tiempo, es complejo y se debe realizar un tratamiento individualizado basado en la Clasificación Internacional de Retinoblastoma (ICRB por sus siglas en ingles). (22)

La elección del tratamiento debe tomar en consideración la edad del paciente y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico(20); el manejo puede ser conservador con terapias locales o sistémicas buscando salvaguardar el ojo afectado. En estadios avanzados el manejo siempre es quirúrgico con enucleación del ojo afectado y puede estar asociado a terapias adyuvantes.

El tratamiento se define según la presentación de la enfermedad al momento de la primer evaluación con anestesia y se clasifica según IIRC.

Casos con enfermedad temprana (A-B) pueden ser tratados con terapias locales únicamente y de ser necesario se puede asociar al uso de quimioterapia sistémica. El uso de radioterapia se puede considerar en casos donde se documente progresión de la enfermedad, sin embargo la tendencia actual es evitar su uso.

Pacientes con RB en estadios C-D pueden ser tratados con terapias locales, sin embargo, si se detectan siembras vítreas post quimioterapia se debe considerar el uso de quimioterapia intravítrea.

Pacientes con estadio E de la enfermedad deben ser sometidos a enucleación y asociar terapias sistémicas o locales según la progresión de la enfermedad. La EBR puede ser utilizada en forma primara en casos en que el tumor sea demasiado grande para su extirpación quirúrgica.

Tabla 4. Guía de tratamiento para retinoblastoma ICRB.

Tratamiento de Retinoblastoma				
Estadio	Focal	IAC	IVC	EBRT
A	+	PE	PE	PE
B	+	Mel 3-7.5mg 3-6 ciclos	VCR 0.05mg/kg CBP 18.6mg/kg 2-6 ciclos	PE
C-D	+	Mel 3-7.5mg 3-6 ciclos, considerar agregar TOP o CBP	VCR 0.05mg/kg CBP 18.6mg/kg 2-6 ciclos ETO 6mg/kg 6 ciclos	PE, considerar si hay siembras difusas post IVC
E	Enucleación			

Terapia Focal.

La terapia focal se utiliza en tumores pequeños <3-6mm, (3) se utiliza principalmente crioterapia y termoterapia transpupilar, se usan concomitantemente con IVC y IAC. Las terapias focales producen cicatrices coriorretinales en algún grado y pueden producir perdida de la agudeza visual o del campo visual.

Crioterapia.

Se utiliza en el tratamiento de lesiones pequeñas ecuatoriales y periféricas que no midan más de 3.5mm en la base y no más de 2mm de grosor.

La crioterapia es directamente citotóxica y puede causar lisis celular al destruir la continuidad de la membrana celular con la formación de cristales citoplasmáticos.

Se utiliza óxido nítrico con una temperatura de -70°C y se utiliza una criosonda bajo visualización directa con un oftalmoscopio de las lesiones y se destruyen por congelación transescleral. Se hace una sucesión de 3 pases de congelación y se debe observar una "bola de hielo", el tratamiento debe limitarse al tejido afectado para minimizar el daño a estructuras adyacentes.

El tratamiento debe realizarse en intervalos de 3 a 4 semanas hasta observar regresión de la lesión a una cicatriz.

Termoterapia Transpupilar (TTT).

La Termoterapia transpupilar con láser de diodo ha suplantado el uso de fotocoagulación láser en el tratamiento moderno de RB. Similar a la crioterapia el TTT se puede usar en combinación con quimioterapia como tratamiento primario en tumores de menos de 3mm de diámetro y 2mm de grosor.

TTT se administra bajo oftalmoscopia indirecta utilizando un diodo láser a 810nm en modo continuo hasta alcanzar una coloración gris/blanquecina de la lesión. TTT requiere de múltiples sesiones (entre 2 a 6) en intervalos de 4 semanas; el verde indocianino (ICG) puede utilizarse para mejorar los efectos de la Termoterapia en casos que tengan una respuesta subóptima.

Puede asociar atrofia del iris, sinequias anteriores o posteriores y cataratas como complicaciones secundarias al tratamiento.

Quimioterapia.

En años recientes se ha estado utilizando la quimioterapia como primera línea de tratamiento y ha reemplazado el uso de radioterapia EBR ya que posee menos efectos secundarios y menor riesgo de desarrollar una segunda malignidad o recidiva de la enfermedad.

Inicialmente se utilizaba en forma sistémica, pero los avances médicos han aportado opciones quimioterapéuticas locales que demuestran adecuada eficacia y mayor seguridad evitando los efectos secundarios de terapias sistémicas.

La quimioterapia esta indicada en pacientes con enfermedad extraocular, en pacientes post enucleación con datos histológicos de alto riesgo y en pacientes con enfermedad bilateral.

Intravenosa (IVC)

La quimioterapia intravenosa se utiliza desde 1990, aún se mantiene como una herramienta importante para el tratamiento de RB; también conocido como quimio reducción por su efecto en la disminución del tamaño del tumor. La quimioterapia intravenosa consiste en dos a cuatro medicamentos aplicados mensualmente por un periodo de 6 a 9 meses; comúnmente se utiliza Vincristine, Etoposide y Carboplatino (VEC)(22).

Los RB intraretinales con un diámetro menor a 2mm dependen de la difusión de nutrientes y oxígeno proveniente del coroides (18); la naturaleza avascular del vitreo

se relaciona con poca respuesta a quimioterapia sistémica(23). IVC puede utilizarse concomitantemente con terapias focales como la termoterapia transpupilar y la crioterapia. Se ha reportado que el uso de crioterapia 48 horas previo a la aplicación de IVC mejora la biodisponibilidad intraocular de los agentes quimioterapéuticos secundario vasoconstricción y enlentecimiento de

La IVC tiene un factor protector en la prevención de neoplasias secundarias a largo plazo, pinealoma y su uso adyuvante para retinoblastoma de alto riesgo ha demostrado la reducción de metástasis en un 25%.(9) La toxicidad sistémica de IVC en RB es leve, se asocia a alopecia transitoria, citopenia y fiebre. Es común presentar infecciones oportunistas por la inmunosupresión secundaria a los agentes quimioterapéuticos por lo que se recomienda el uso rutinario de profilaxis antibiótica para Neumonías por *Pneumocystis jirovecii*.

Indicaciones

La quimioterapia sistémica se indica en pacientes con las siguientes características:

1. Enfermedad Bilateral.
2. Antecedentes heredofamiliares de Retinoblastoma.
3. Estudios genéticos positivos por enfermedad hereditaria.
4. Enfermedad con invasión del nervio óptico o coroides.
5. Enfermedad con invasión de cámara anterior, glaucoma o buftalmos, celulitis orbitaria.
6. Enfermedad Extraocular.
7. Pacientes con peso <6kg en espera de IAC (terapia puente)

Quimioterapia intraocular

El encargado de poner en uso esta práctica en el mundo occidental en 2008 fue el Dr. Abramson y sus colaboradores. fueron los encargados de popularizar la utilización de quimioterapia intraocular ya descrita y en uso en Japón previamente.

Quimioterapia intra-arterial (IAC)

La quimioterapia intra-arterial es compleja y costosa, en este momento no existe un protocolo de tratamiento estandarizado con respecto a su uso. La aplicación intra-arterial requiere de Neurocirujanos o Neuroradiólogos intervencionistas con experiencia en angiografía; quienes mediante fluoroscopia se guían un micro catéter hacia la arteria oftálmica para la aplicación del tratamiento.

El objetivo es alcanzar los beneficios tumoricidas con reducción de los efectos locales quimiotóxicos asociado con complicaciones que afecten la calidad de la visión del paciente. IAC se relaciona con complicaciones sistémicas y locales, como por ejemplo oclusión de la arteria oftálmica, atrofia coroidea, alopecia, retinopatía avascular, cataratas, hipocelularidad de la medula ósea, hiperemia en la frente, neuropatía óptica, trombocitopenia, entre otros. (24)

Es la primera línea de tratamiento para tumores no hereditarios y RB en estadios B, C, D o E y se utiliza como segunda línea de tratamiento en enfermedad refractaria avanzada previo a enucleación. El uso de IAC es efectivo en el tratamiento de siembras cuando están en cercanía de la retina. IAC se aplica en niños mayores de 3 meses y consiste en el uso de 1 a 3 medicamentos aplicados una vez al mes en

3 sesiones; los medicamentos utilizados son Melphalan, Topotecan y Carboplatino y la dosis depende de la edad, peso y extensión de la enfermedad del paciente. (25)

En comparación, la dosis de IAC es 10 veces la dada por IVC. El uso de IAC es superior a IVC en preservación del globo ocular y aumentó la estadística de salvataje del globo ocular de un 47 a 85%. Es efectivo en el control de tumores sólidos, siembras retinales y vítreas. (22)

Indicaciones

Terapia de primera línea para:

1. RB no hereditario.
2. RB unilateral o bilateral (depende del centro).
3. Estadios B, C, D y E. (cT1b, cT2, cT3, cT4)

Terapia segunda línea para:

1. RB avanzado uni o bilateral
2. Enfermedad refractaria

Contraindicaciones

1. Niños menores de 3 meses
2. Ojos con glaucoma neovascular, hifema, hemorragias vitreas, celulitis orbital aséptica o phtithis.
3. Evidencia radiológica de extensión escleral o al nervio óptico.
4. Extension extraocular
5. RB Trilateral
6. Enfermedad metastásica hematógica o a sistema nervioso central.

Mephalan

El Mephalan es un agente antineoplásico anquilante, la dosis efectiva y segura es <0.5mg/kg, dosis superiores a esto aumentan el riesgo de absorción sistémica asociado a neutropenia y mielosupresión. Se utiliza en pacientes con RB en estadios B-C a dosis de 3-7.5mg según la edad y peso del paciente.

Se debe filtrar el Melphalan previo a su aplicación para disminuir el riesgo de afectación visual secundaria a la embolización de partículas cristalizadas del medicamento. Se recomienda aplicar 1mg de betametasona para prevenir vasculitis.

Su uso aumenta el riesgo de infertilidad en hombres con dosis acumulativas de 140mg/m².(22)

Topotecan

El Topotecan es un inhibidor de la topoisomerasa I, su uso es común en quimioterapia periocular en pacientes con RB avanzado. El uso periocular de topotecan tiene menos toxicidad local de tejidos; la dosis recomendada es de 0.5-2mg.

Se adiciona al uso de Melphalan, en casos de enfermedad avanzada con siembras vítreas y subretinales observados en estadios D-E. También es utilizado en el tratamiento de tumores refractarios.

Quimioterapia Intravítrea (IVitC)

La quimioterapia intravítrea tiene como objetivo alcanzar la máxima concentración del medicamento lo más cercano al tumor para obtener el mejor efecto terapéutico con menor concentración sistémica. Esto debido a que las siembras en vítreo son resistentes a terapias sistémicas debido a su naturaleza avascular. (26)

En la descripción original de la técnica se inyecta el agente quimioterapéutico lejos de las siembras vítreas para prevenir la diseminación tumoral a lo largo del trayecto de la aguja con la utilización de crioterapia al extraer la misma.

Indicaciones:

- Ausencia de invasión del segmento anterior y posterior
- Ausencia de desprendimiento hialoide
- Ausencia de desprendimiento de retina, tumor o siembras en el sitio de entrada.

p-IVitC

Quimioterapia intravítrea de precisión (p-IVitC) se describe por primera vez en 2018, y se utiliza en el tratamiento de siembras vítreas localizadas. Es una modificación de la técnica estándar que trata siembras vítreas difusas. La p-IVitC inyecta el tratamiento quimioterapéutico proximal a siembras vítreas únicas (A diferencia de la técnica original) bajo oftalmoscopia indirecta, el ojo no se agita con el fin de evitar dispersar el tratamiento a otras zonas del vítreo y con crioterapia adyuvante al finalizar.

Quimioterapia intracameral (IcamC)

Descrito en 2017, la quimioterapia intracameral (IcamC) se diseñó con el fin de dar suficiente disponibilidad del medicamento en la cámara anterior; previo a la introducción de este tratamiento siembras en cámara anterior era una indicación absoluta para enucleación.

Radioterapia (External Beam Radiotherapy EBRT)

La radioterapia fue reemplazada por quimioterapia en 1990. El uso de quimioterapia concomitantemente con tratamientos locales aumenta la supervivencia a 5 años. Posteriormente se introdujo el uso de quimioterapia Intraocular e Intravítrea para evitar los efectos sistémicos de su uso intravenoso; aumentando el salvataje del globo ocular en RB avanzado.

EBRT se ha dejado de usar en la mayoría de países desarrollados para el tratamiento de RB intraocular debido a los múltiples efectos secundarios y el riesgo de desarrollar segundas neoplasias, sin embargo, EBRT sigue teniendo un rol importante en el manejo de extensión neoplásica extra ocular, recurrencia orbitaria y en casos de margen positivo del nervio óptico en biopsia de enucleación. En Costa Rica a partir del año 2013 se dejó de utilizar el EBRT como primera línea de tratamiento; existen 3 casos documentados en nuestro país de pacientes que presentaron una segunda malignidad luego del uso de radioterapia. (7) Estudios retrospectivos de sobrevivientes expuestos a EBRT demostraron el desarrollo de neoplasias secundarias en un lapso de 10 años.(27) Los efectos secundarios incluye deficiencia lagrimal, síndrome de ojo seco, retinopatía, neuropatía óptica, retraso en el crecimiento de la órbita.

Braquiterapia

Se utiliza como terapia de segunda línea en el tratamiento de neoplasias $\leq 16\text{mm}$ de diámetro y 3-9mm de grosor que sean quimioresistentes y con o sin siembras vítreas o subretinales locales. Se puede utilizar también en el manejo de RB con extensión al segmento anterior y cuyas siembras sean localizadas y limitadas a un cuadrante.

Iodine -125 es el isótopo más utilizado y la dosis es de 35-40Gy, con la ventaja que solo se requieren de 2-4 días para alcanzar la dosis completa. Presenta como desventaja la necesidad de 2 intervenciones quirúrgicas para colocar y remover la placa de radioterapia necesaria para proteger estructuras importantes de la radiación.

Enucleación

La Enucleación ha sido del tratamiento de elección desde 1847 con la introducción del uso de cloroformo como anestesia general. Actualmente, continúa siendo el tratamiento de elección en estadios avanzados de RB, recidivas, metástasis asociadas a tumores unilaterales, en casos en el que se ha perdido la función del ojo afectado o en casos de falla terapéutica.

En nuestro país, según los datos de la Dra Ramírez se enuclearon en alguna fase de su tratamiento aproximadamente 56 ojos representado un 66% de los 86 ojos de 64 pacientes incluidos en su estudio.

La enucleación tiene un efecto psicológico importante, se recomienda iniciar rehabilitación cosmética 6 semanas postoperatorio.

Conclusiones

El acceso universal a los servicios de salud que ofrece la seguridad social de nuestro país nos permite alcanzar una supervivencia a 5 años mayor al 90%, siendo esta similar a países desarrollados a pesar de que Costa Rica se encuentra en vías de desarrollo.

Desafortunadamente, no contamos con estudios genéticos que nos permitan identificar mutaciones en niños con historia familiar de RB.

En países en donde se encuentra un sistema de salud desarrollado con amplia cobertura permite un diagnóstico temprano y oportuno; esto gracias a protocolos de atención establecidos; en nuestro país afortunadamente contamos con compromisos de gestión que evalúan a los pacientes desde su nacimiento, iniciando con el tamizaje oftálmico con fondo de ojo en niños recién nacidos, así como la valoración de niño sano en atención primaria.

Es de suma importancia establecer mecanismos de educación tanto a padres de familia como educadores para identificar signos de alarma tempranos con el fin de referir oportunamente a los pacientes y con esto realizar diagnósticos de RB en estadios cada vez mas tempranos.

Pacientes en estadios tempranos A-C obtienen buenos resultados demostrando estabilidad de su enfermedad o remisión completa con manejo conservador; este no es el caso con pacientes en estadios D-E, estos pacientes ameritan manejo radical de su enfermedad con enucleación como tratamiento primario.

Bibliografía

1. Yousef YA, Al-Nawaiseh I, Mehyar M, Sultan I, Al-Hussaini M, Jaradat I, et al. How Telemedicine and Centralized Care Changed the Natural History of Retinoblastoma in a Developing Country: Analysis of 478 Patients. *Ophthalmology*. 2021 Jan 1;128(1):130–7.
2. Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review. Vol. 97, *Journal of Neuroscience Research*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 29–44.
3. Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. Vol. 62, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 201–23.
4. Naser AY, Alrawashdeh HM, Alwafi H, Alyami HS, Dahmash EZ, Ghoul I, et al. Knowledge and awareness of the general population and healthcare providers about retinoblastoma: It is time to know the glow. *International Journal of Clinical Practice*. 2021 Aug 1;75(8).
5. Gupta H, Malaichamy S, Mallipatna A, Murugan S, Jeyabalan N, Suresh Babu V, et al. Retinoblastoma genetics screening and clinical management. *BMC Medical Genomics*. 2021 Dec 1;14(1).
6. Lo JC, Rodríguez C, Monestel R, Zúñiga A. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of patients with a retinoblastoma diagnosis experience in the Costa Rica national children's hospital oncology unit

from January 2009 to december 2015. *ecancermedicalscience*. 2017 Jul 24;11.

7. Ramírez Alvarado AK. Caracterización Epidemiológica y evolución de los pacientes con el diagnóstico de Retinoblastoma en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” durante el periodo comprendido entre junio 2005 y junio 2018. [San José, Costa Rica]; 2019.
8. Fabian ID, Stacey AW, Bowman R, Khetan V, Blum S, Keren-Froim N, et al. Retinoblastoma management during the COVID-19 pandemic: A report by the Global Retinoblastoma Study Group including 194 centers from 94 countries. Vol. 68, *Pediatric Blood and Cancer*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
9. Selvarajah A, Flegg K, Sim W, Hu JB, Gallie BL, Shaikh F, et al. Clinical audit of retinoblastoma management: a retrospective single-institution study. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2021;
10. Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL. Treatment of retinoblastoma in 2015 agreement and disagreement. Vol. 133, *JAMA Ophthalmology*. American Medical Association; 2015. p. 1341–7.
11. Martínez-Sánchez M, Hernandez-Monge J, Rangel M, Olivares-Illana V. Retinoblastoma: from discovery to clinical management. *FEBS Journal*. Blackwell Publishing Ltd; 2021.

12. Gu X, Xie M, Jia R, Ge S. Publication Trends of Research on Retinoblastoma During 2001–2021: A 20-Year Bibliometric Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2021 May 21;8.
13. Singh AD. Retinoblastoma: What is the future? [Internet]. Vol. 59, *INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY CLINICS*. 2019. Available from: www.internat-ophthalmology.com|95
14. Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C, Aerts I, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma: Update on Current Management. Vol. 6, *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology; 2017. p. 290–5.
15. Soltani S, Tabibzadeh A, Yousefi P, Zandi M, Zakeri A, Akhavan Rezaat S, et al. HPV infections in retinoblastoma: a systematic review. Vol. 35, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
16. Alsharif H, Helmi H, Maktabi A. Histopathological Characteristics and Classification for Prognostic Indicators. In: *Retinoblastoma - Past, Present and Future*. IntechOpen; 2019.
17. Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, Duncan C, Chowdhury T, Scheimberg I, et al. The management of retinoblastoma. Vol. 37, *Oncogene*. Nature Publishing Group; 2018. p. 1551–60.
18. Schachat AP, Sadda SR. *Ryan's Retina*.

19. Ortiz M v., Dunkel IJ. Retinoblastoma. *Journal of Child Neurology*. 2016 Feb 1;31(2):227–36.
20. Soliman SE, Racher H, Zhang C, MacDonald H, Gallie BL. Genetics and molecular diagnostics in retinoblastoma - An Update. Vol. 6, *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology; 2017. p. 197–207.
21. Welch RJ, Rao R, Gordon PS, Say EAT, Shields CL. Optical coherence tomography of small retinoblastoma. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2018 Sep 1;7(5):301–6.
22. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2020 Nov 1;68(11):2356–65.
23. AlAli A, Kletke S, Gallie B, Wai-Ching L. Retinoblastoma for pediatric ophthalmologists. Vol. 7, *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology; 2018. p. 160–8.
24. Wyse E, Handa JT, Friedman AD, Pearl MS. A review of the literature for intra-arterial chemotherapy used to treat retinoblastoma. Vol. 46, *Pediatric Radiology*. Springer Verlag; 2016. p. 1223–33.
25. Manjandavida F, Stathopoulos C, Zhang J, Honavar S, Shields CL. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change. Vol. 67,

Indian Journal of Ophthalmology. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2019. p. 740–54.

26. Manjandavida FP, Shields CL. The role of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma. In: Indian Journal of Ophthalmology. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2015. p. 141–5.

27. Gallie BL, Helen Dimaras R, Kimani K, O Dimba EA, Gronsdahl P, White A, et al. Retinoblastoma. Lancet [Internet]. 2012;379:1436–82.

28. Afshari MA, Hart L, Afshari NA, Mukai S. Ophthalmic ultrasonography in children. Int Ophthalmol Clin. 2001;41:153-64.