

# Consideraciones clínicas, diagnósticas y de tratamiento en retinoblastoma

## *Clinical, diagnostic and therapeutic considerations in retinoblastoma*

John Fredy Villamil Duarte, MD\*

Lina María Quintero Pérez, MD\*\*

Ronald Andrés Serrano Uribe, MD\*

Ivonne Andrea Moreno Martínez, MD\*

### Resumen

El retinoblastoma es el tumor intraocular primario más frecuente en la infancia. Su detección temprana y el inicio del tratamiento adecuado permite mejorar dramáticamente la sobrevida en estos niños. En este artículo se hace una revisión general de la enfermedad. Se empleó *PubMed* y se revisaron artículos representativos del tema, que permitieran dar una idea general de los diferentes avances alcanzados. Dada su clínica característica, el médico de atención primaria, es pieza fundamental en la captación inicial del paciente. [Villamil JF, Quintero LM, Serrano RA, Moreno IA. Consideraciones clínicas, diagnósticas y de tratamiento en retinoblastoma. *MedUNAB* 2011; 14:180-187].

**Palabras clave:** Retinoblastoma/terapia farmacológica, niños, Genes/retinoblastoma, Cáncer ocular, Enucleación, Estrabismo/retinoblastoma.

### Introducción

El retinoblastoma es una neoplasia maligna que se presenta principalmente durante la infancia. Se origina de células de la retina y puede tener una predisposición genética heredable, o puede ser de tipo esporádico o no hereditario. La alteración genética se ha localizado en el cromosoma 13, en el gen RB1. Alteraciones en este gen favorecen también la aparición de otros tipos de cánceres no oculares, los cuales, a largo plazo, pueden causar la muerte del paciente. La clínica ha permanecido constante, pero su clasificación y tratamiento han variado en busca de ofrecer un método terapéutico más acertado.

### Summary

Retinoblastoma is the most common primary intraocular tumor in childhood. Its early detection and initiation of appropriate therapy, can dramatically improve the life expectancy in these children. This article is a general review of the disease. PubMed was employed and representative articles about the topic were selected in order to give us a general idea about the advances achieved. Due to clinical features, primary care physician is a fundamental part in the initial catchment of patient. [Villamil JF, Quintero LM, Serrano RA, Moreno IA. *Clinical, diagnostic and therapeutic considerations in retinoblastoma. MedUNAB* 2011; 14:180-187].

**Key words:** Retinoblastoma/drug therapy, Children, Genes/retinoblastoma, Eye cancer, Eye enucleation, Strabismus/retinoblastoma.

A pesar de ser una enfermedad de baja prevalencia, el retinoblastoma tiene serias implicaciones tanto en la calidad de vida, como en la sobrevida misma de los pacientes que la padecen, por lo cual, un diagnóstico temprano y un adecuado enfoque terapéutico son indispensables para reducir el impacto que tiene esta enfermedad, particularmente debido a que los pacientes afectados hacen parte de la población pediátrica.

Este artículo se realizó mediante la revisión sistemática de bases de datos de alto impacto como son *PubMed*, *Scielo*, *Ovid*, *Science Direct* e *Hinari*. Utilizando las siguientes palabras claves: retinoblastoma/terapia farmacológica, niños,

\* Médico Consultor, Bucaramanga, Colombia.

\*\*Médico Consulta Externa, I.P.S Coomultirasn, Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. John F. Villamil, calle 67 28-57 Puerta del Sol, Bucaramanga, Colombia. E-mail: John\_fv@hotmail.com

Artículo recibido: 8 de Julio de 2011; aceptado: Febrero 7 de 2012.

genes/retinoblastoma, cáncer ocular, enucleación, estrabismo/retinoblastoma. Para la selección de los 68 artículos que incluimos en la bibliografía se tuvieron en cuenta las siguientes características: año de publicación y tipo de artículo (ensayos clínicos, revisiones y artículos originales).

## Incidencia

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno más frecuente en la infancia representando aproximadamente el 4% de todos los tumores en este grupo.<sup>1,2</sup> Al realizar ajustes por edad no se han encontrado diferencias por raza, género o geografía. La edad promedio de diagnóstico es de 13 meses, y un tercio de los pacientes tienen enfermedad bilateral.<sup>3</sup> A nivel mundial se estima que hay entre 5000 a 8000 nuevos casos diagnosticados anualmente.<sup>1,4</sup> Aproximadamente 300 niños son diagnosticados en los Estados Unidos por año, con una incidencia anual de 15.8 por millón en niños menores de 10 años.<sup>3</sup> Vasudevan y colaboradores (2009) reportaron el retinoblastoma como el tercer tumor maligno primario sólido más frecuente (14.1%) en pacientes menores de 20 años, según observaciones realizadas en el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos.<sup>5</sup> También se ha demostrado que el retinoblastoma hereditario tiene una incidencia acumulada del 36% al 50% de presentar otros tipos de tumores que no afectan al ojo en comparación con solo el 5.7% que se presenta en los pacientes en quienes no existía predisposición hereditaria.<sup>6</sup>

## Genética del retinoblastoma

El principal evento genético que ocurre en el retinoblastoma es la inactivación de ambos alelos del gen RB1 en el locus 13q14 por translocaciones, deleciones, inserciones y mutaciones puntuales. Este es un oncogén recesivo que codifica una proteína nuclear de 110 kd con 928 aa, perteneciente a un punto de chequeo del ciclo celular.<sup>7,8</sup> Se conocen dos formas desde el punto de vista genético: la hereditaria 40% y la no hereditaria 60%. En el caso de la transmisión hereditaria de la enfermedad ocurre la inactivación de un alelo en la línea germinal (generalmente heredado del padre)<sup>9, 10</sup> y cada célula del cuerpo potencialmente puede entrar al proceso de carcinogénesis tan pronto como el otro alelo se pierda.

También puede ocurrir como un evento genético nuevo en un gameto o en estadios tempranos de la embriogénesis, pero en este caso no hay historia familiar previa. Aquellos pacientes con la transmisión hereditaria pueden sufrir retinoblastomas primarios adicionales en el mismo ojo o en el contralateral y además padecen otras neoplasias en una tasa de 1% por año de vida que incluyen sarcoma osteogénico de cráneo y huesos largos, sarcomas de tejidos blandos, pinealoblastomas, melanomas cutáneos, enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón y mama; que pueden ser los causantes de la muerte del paciente a largo plazo.<sup>11</sup>

El retinoblastoma no hereditario es unilateral y focal, allí la célula de la retina ya desarrollada secuencialmente pierde la función de ambos alelos de RB1. Esto ocurre en 1 de 25.000 niños aproximadamente, y ya que las mutaciones son somáticas, los miembros de la familia no están en riesgo e igualmente el riesgo de neoplasias secundarias tampoco está aumentado.<sup>12</sup>

La diferenciación de estos tres casos (las dos formas hereditarias y la no hereditaria) es muy importante para el pronóstico del caso índice y los familiares, ya que a los portadores de una mutación en la línea germinal se les debería realizar un examen oftalmológico más riguroso. El diagnóstico genético también es crucial para diseñar estrategias de seguimiento en el caso índice y escoger las modalidades de tratamiento, ya que la quimioterapia y radioterapia pueden acelerar la aparición de neoplasias secundarias en pacientes con retinoblastoma hereditario.<sup>12</sup>

## Patología del retinoblastoma

Macroscópicamente los retinoblastomas son tumores blandos y friables, con un patrón de crecimiento endofítico (cerca del 60%), en el cual el crecimiento celular se dirige hacia las capas internas de la retina y hacia la cavidad vítrea; y un patrón exofítico, con crecimiento celular hacia las capas externas de la retina y expansión por el espacio subretiniano, lo que puede causar desprendimiento de retina y posible invasión a la coroides.<sup>13</sup>

Son masas color crema que contienen calcificaciones blancas como un moteado esparcidas entre zonas necróticas. Tienden a diseminarse en el vítreo y fluido subretiniano en forma de pequeñas siembras blancas.<sup>12</sup> Existe un subtipo infiltrante difuso, muy raro (2%), que crece de forma plana entre o sobre cualquiera de las superficies de la retina sin ninguna masa obvia, en ocasiones con fondo de ojo normal o con clínica atípica.<sup>14</sup> Microscópicamente están compuestos por retinoblastos inmaduros: células pequeñas redondas o poligonales, con grandes núcleos hiperromáticos y escaso citoplasma. Se caracterizan por marcada proliferación celular con conteos mitóticos altos y niveles extremadamente altos del marcador MIB-1.<sup>15</sup> Debido al crecimiento rápido se produce intensa necrosis celular, encontrándose las células viables dispuestas en manguitos rodeando los vasos sanguíneos "islas de células azules en un mar de necrosis rosada".<sup>12</sup>

Las siembras tumorales son áreas avasculares que obtienen nutrientes por difusión entre el vítreo y el fluido subretiniano, como resultado las siembras más grandes en vítreo tienen células viables en la periferia con un centro necrótico.<sup>12</sup>

Las rosetas de Flexner-Wintersteiner son específicas del retinoblastoma y se observan en el 70% de los tumores, son agrupaciones de células cuboidales o columnares bajas dispuestas alrededor de un lumen central con el núcleo desplazado lejos del lumen. Se considera que son el

resultado de un intento del tumor para formar células fotorreceptoras.<sup>12</sup>

El estudio de ojos enucleados debido a retinoblastomas avanzados ha permitido identificar factores asociados con alto riesgo de diseminación extraocular; como la invasión del nervio óptico mayor a 1 mm posterior a la lámina cribosa, invasión coroidal masiva, el compromiso de la esclera, calcificaciones y angiogénesis tumoral.<sup>16,17</sup>

## Clínica

Los retinoblastomas tienen dos formas principales de presentación clínica como lo son la leucocoria y el estrabismo. La leucocoria de nueva aparición es el signo más común de presentación, orientando al médico hacia la sospecha de esta patología.<sup>18</sup>

Debido a la ubicación del tumor en el polo posterior éste debe presentar un gran crecimiento para poder generar el reflejo de la leucocoria. Por tanto, este es un signo de presentación tardía, con mal pronóstico para la salvación del globo ocular.<sup>19</sup> El estrabismo es el segundo signo de mayor presentación; se presenta por compromiso del tumor sobre la fovea o mácula, con la consecuente reducción de la agudeza visual;<sup>18</sup> sin embargo, se debe tener presente que existen otras patologías más frecuentemente asociadas al estrabismo como lo son los defectos refractivos.

Los signos y síntomas de presentación atípica, comprenden: ojo rojo, doloroso con glaucoma; opacidad de la córnea; disminución de la agudeza visual; hemorragia vítrea; cambio en el color del iris (heterocromía); o condiciones inflamatorias como retinitis, uveítis, vitreítis y endoftalmítis. Estas formas de presentación inusuales se asocian con una enfermedad más avanzada, con mal pronóstico en la sobrevida y de salvación del globo ocular.<sup>18</sup>

Los tumores hereditarios tienen una presentación más temprana con edad promedio de 3 a 18 meses, mientras que, en los no hereditarios la edad promedio es de 18 a 24 meses.<sup>19</sup> Los tumores de origen hereditario, pueden asociar la presentación de tumores bilaterales con tumores neuroblásticos intracraneales ubicados en la región supracelular o pineal, en este caso serán llamados retinoblastomas trilaterales.<sup>20</sup>

Si el retinoblastoma no recibe tratamiento puede sufrir diseminación extraocular, a través del nervio óptico al sistema nervioso central, también se puede extender a través de la esclera hacia la órbita, e invadir la vasculatura coroidal produciendo diseminación hematogena y metástasis a distancia, comúnmente a médula ósea.<sup>21</sup>

Un estudio retrospectivo de Guduz y colaboradores,<sup>22</sup> realizado con 18 pacientes que presentaban metástasis, evidenció que los 14 pacientes que tenían compromiso del

sistema nervioso central, habían muerto en los siguientes dos años; siendo este compromiso de muy mal pronóstico.

## Diagnóstico

La realización de un diagnóstico temprano constituye uno de los pilares fundamentales que impacta en la preservación del globo ocular y en la sobrevida de los pacientes con retinoblastoma.<sup>23</sup> Como primera medida es importante realizar una historia clínica detallada que incluya información relacionada con antecedentes familiares de retinoblastoma, síndromes de predisposición tumoral o pérdidas oculares, un examen ocular externo y una buena evaluación bajo biomicroscopía.<sup>2,24</sup>

Los pacientes con historia familiar de retinoblastoma deben ser evaluados periódicamente con fundoscopia al nacimiento, luego cada 2 a 3 meses durante los primeros 3 años y posteriormente a intervalos mayores hasta asegurar el bajo riesgo de desarrollar el tumor.<sup>11</sup> La edad más tardía en la que un niño con historia familiar desarrolla el tumor es 48 meses.<sup>25</sup>

Primero se debe examinar al paciente despierto con el fin de evaluar el potencial visual de cada ojo. Luego se debe realizar bajo anestesia la oftalmoscopia indirecta, en donde se deben evaluar las dimensiones de la córnea, longitud axial del ojo, presión intraocular, segmento anterior; realizar fotografías del fondo de ojo e imágenes de ultrasonido (US) A-scan y B-scan. Adicional a esto, se debe tomar análisis de laboratorio como IgG e IgM para toxoplasma.<sup>24</sup>

El examen oftalmológico clínico y el US constituyen la primera línea para el diagnóstico,<sup>26,27</sup> combinadas alcanzan una sensibilidad de 95.4% y especificidad 100%.<sup>28</sup>

Con un impacto variable, las imágenes de US B-scan, A-scan, angiografía con fluoresceína, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) juegan un rol complementario en confirmar el diagnóstico, estadificar el tumor, evaluar el compromiso extraocular e intracraneal, excluir lesiones simuladoras de retinoblastoma, evaluar tratamiento y seguimiento del paciente.<sup>24,26,29</sup>

La ecografía, generalmente, revela la presencia de una masa bien definida en el vítreo. Puede ser unifocal pero usualmente es multifocal y con apariencia irregular. El A-scan muestra una alta reflectividad, moderada a fuerte atenuación de la onda y cuando los depósitos de calcio son numerosos y/o grandes, ellos producen sombra en la órbita y esclera adyacente. La B-scan, distingue dos tipos ecográficos basados en su estructura interna, sólido (estadio temprano)<sup>30</sup> y quístico (estadio avanzado). El ultrasonido no es de elección para evaluar el compromiso del nervio óptico.<sup>26</sup>

En la TC el retinoblastoma comúnmente aparece como una masa intraocular con una calcificación densa sobre la retina, ligeramente hiperintensa en ventana T1 e hipointensa en T2. Tiene una sensibilidad para identificar calcificaciones intraoculares superior al ultrasonido (> 90% y 80% respectivamente); sin embargo, este último identifica mejor los finos moteados de calcio.<sup>24,26</sup>

La calcificación intraocular es una característica fuertemente sugestiva de retinoblastoma en niños menores de 3 años.<sup>24, 26</sup> Solo alrededor del 5-10% no muestran calcificaciones intrínsecas. Con excepción de la forma de infiltración difusa en donde son raras.<sup>26</sup>

La RM es ideal para evitar la exposición a radiación ionizante por el riesgo adicional de desarrollar otras neoplasias.<sup>26</sup> Es más efectiva estableciendo los diagnósticos diferenciales; y puede usarse en el seguimiento de pacientes con factores de riesgo histopatológicos para recurrencias.<sup>24</sup>

La TC y la RM evalúan el compromiso intraocular (coroides, esclera, invasión del nervio óptico pre-laminar), extraocular (nervio óptico post-laminar y cavidad orbitaria) e intracraneal (pinealoblastoma, metástasis óseas).<sup>24,26,27</sup> Sin embargo, la RM presenta limitaciones en la evaluación del nervio óptico, con una sensibilidad del 66% y una especificidad del 79%.<sup>31</sup> Es segura estadificando el tumor y detectando factores de riesgo para metástasis, identificando compromiso temprano de la glándula pineal.<sup>27,31</sup>

Si existen signos clínicos de compromiso del nervio óptico, debe realizarse punción lumbar.<sup>19</sup> En un estudio realizado

por Shields y colaboradores,<sup>32</sup> presentaron sus hallazgos usando la tomografía de coherencia óptica TCO en la evaluación de niños con tumores del fondo; siendo bien tolerada en niños y más sensible en evaluar el compromiso macular frente al examen clínico y el ultrasonido.

## Diagnóstico diferencial

Existen otras condiciones oculares relacionadas con la infancia, que pueden simular clínicamente los retinoblastomas.<sup>33</sup> Shields y colaboradores<sup>34</sup> evaluaron 500 pacientes referidos por posible retinoblastoma, de los cuales el 42% presentaban otros diagnósticos; las tres lesiones más comunes fueron hiperplasia persistente primaria del vítreo (28%), enfermedad de Coat (16%) y posible toxoplasmosis (16%). En un estudio más reciente, estas enfermedades se mantienen, teniendo la hiperplasia persistente primaria del vítreo un 31% y la enfermedad de Coat's un 29%.<sup>35</sup>

## Clasificación

En 1963 se creó la clasificación de Reese-Ellsworth (R-E), basado en el estadio del tumor intraocular y la probabilidad de preservar el ojo luego del tratamiento con radioterapia con haz externo. Inicialmente la clasificación determinaba cinco grupos (I al V) de acuerdo con el tamaño, localización y focalización del tumor; en el grupo I se ubicaban los ojos con bajo riesgo de enucleación y en el grupo V los de alto riesgo.<sup>19,36</sup>

**Tabla 1.** Clasificación internacional del retinoblastoma (CIRB)<sup>39</sup>

Grupo	Características
A	Tumor pequeño: Tumor de ≤ 3 mm
B	Tumor grande: Tumor macular: Tumor juxtapapilar: Líquido subretinal: Tumor de > 3 mm De localización macular (≤ 3mm de la fovea) De localización juxtapapilar Líquido subretinal (a ≤ 3 mm del margen).
C	Siembras focales: Tumor con siembras Subretinal (≤ 3 mm desde el tumor). Vítreas (≤ 3 mm desde el tumor). Ambas subretinal y vítreas (≤ 3 mm desde el tumor).
D	Siembras difusas: Tumor con siembras Subretinal (> 3 mm desde el tumor). Vítreas (> 3 mm desde el tumor). Ambas subretinal y vítreas (> 3 mm desde el tumor).
E	Tumor extenso: Tumor extenso que ocupa > 50% del globo o: Glaucoma neovascular u opacidad de los medios por hemorragia en cámara anterior, vítreo o espacio subretinal Invasión del espacio subretinal Invasión del nervio óptico poslaminar. Invasión de la coroides (> 2 mm) Invasión de la esclera Invasión de la órbita Invasión de la cámara anterior

Debido a que la clasificación de R-E no establecía una clara relación de las siembras tumorales y no era un buen predictor de éxito para la quimioterapia, obligó a realizar un nuevo consenso que desarrollara una clasificación más sencilla, fácil de recordar y con mejor aplicación a las terapias actuales como la quimiorreducción y terapia combinada.<sup>37</sup>

En 2003 nace la clasificación internacional del retinoblastoma (CIRB, tabla 1), que se basa principalmente en la extensión de las siembras tumorales en el espacio vítreo y subretiniano, teniendo en cuenta el tamaño del tumor y su ubicación.<sup>38</sup> La CIRB es útil para enfocar el tratamiento inicial del paciente, de acuerdo con la historia natural de la enfermedad (temprana, el grupo A y tardía, grupo E) y la probabilidad de salvar los ojos cuando se utiliza la terapia combinada.<sup>39</sup> En los grupos A y B el tumor está localizado solo en la retina; en los grupos C y D, existen siembras tumorales en el espacio vítreo y subretiniano; y en el grupo E hay gran extensión del tumor.<sup>37</sup>

La CIRB no intenta predecir pronóstico de vida o desenlace visual; predice desenlace del globo ocular, especialmente la probabilidad de evitar la enucleación o radioterapia con haz externo luego de la terapia combinada.<sup>36</sup>

## Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento es mejorar la sobrevida de los niños y en segundo lugar lograr la salvación del globo ocular y preservar la mejor agudeza visual posible. Para lograr esto se requiere un manejo multidisciplinario e individualizado para cada paciente, logrando así determinar el tratamiento más adecuado. Dentro de los factores individuales a evaluar, tenemos: el tamaño y la localización del tumor, la lateralidad, la presencia de metástasis, el riesgo de contraer otros tipos de cáncer y la estimación del pronóstico visual.<sup>40</sup>

Actualmente en los tumores unilaterales el tratamiento inicial es la enucleación, ya que la mayoría de los pacientes se presentan con un estado avanzado de la enfermedad. Aunque el éxito con quimioterapia más terapia local, logrado en los tumores bilaterales puede llegar a ser efectivo también en el manejo de los unilaterales.<sup>42</sup>

Para el manejo de los retinoblastomas se dispone de: quimioterapia sistémica, quimioterapia intraarterial, termoterapia, crioterapia, fotocoagulación con láser, braquiterapia, radioterapia con rayos externos y enucleación.

Con el diagnóstico temprano y la implementación de estas técnicas, más aun, su combinación, se tiene una sobrevida de más del 90% de los pacientes en los países desarrollados; no así en los países en desarrollo, donde la sobrevida es inferior, debido a que factores socioeconómicos, culturales y falta de acceso oportuno a sistemas de salud, lleva a realizarse en ellos un diagnóstico en estadios tardíos cuando

ya hay diseminación extraocular del tumor, empeorando dramáticamente la sobrevida de los niños.<sup>43</sup>

La radioterapia con rayos externos, uno de los métodos más antiguos en el manejo del retinoblastoma, junto con la enucleación, ha caído en desuso por la utilización de nuevos tratamientos más conservadores. El retinoblastoma es sensible a la radiación y con frecuencia el tratamiento es exitoso; sin embargo, rara vez el tumor desaparece por completo.<sup>44</sup> Este método irradia el área ocular, y su utilidad consiste en tratar retinoblastomas avanzados y en particular cuando hay presencia de siembras difusas en el vítreo.<sup>45</sup> Seguimientos de sus efectos a largo plazo demostraron que la irradiación puede inducir otros tipos de cánceres no oculares en la zona irradiada.<sup>46</sup> Además, la recurrencia del tumor o nuevos focos del mismo, pueden ocurrir entre el 36% al 39% de los pacientes luego de la irradiación.<sup>44</sup> Sin olvidar los efectos secundarios de la irradiación sobre los tejidos oculares y paraoculares, como lo son: catarata, síndrome de ojo seco, queratoconjuntivitis *sicca*, retinopatía por radiación y deformidades óseas entre otras, han hecho de esta una técnica de bajo uso.<sup>47</sup>

Buscando una menor irradiación se evaluó el uso de braquiterapia, que consiste en colocar un implante radioactivo sobre la esclera en la base del tumor y realizar una irradiación transescleral. En la mayoría de las ocasiones se usa luego del fracaso de tratamientos más conservadores para poder salvar el globo ocular.<sup>48</sup>

La quimioterapia es la estrategia terapéutica más popular en la actualidad; el objetivo es reducir el volumen del tumor haciéndolo más pequeño para permitir aplicar sobre él un tratamiento más focal para preservar la mejor agudeza visual posible y evitar la enucleación o la radioterapia con rayos externos.<sup>49</sup> Los agentes quimioterapéuticos más usados son: carboplatino, etopósido y vincristina.

La quimioterapia como único tratamiento pocas veces produce control total del tumor, como lo demuestra el estudio de Shields y colaboradores,<sup>50</sup> donde observaron 457 retinoblastomas por siete años y describieron que se presentó una recurrencia del 45% en el grupo de quimioterapia exclusiva, mientras tan solo fue de 18% en el grupo que recibió alguna terapia asociada.

El control del tumor y las recurrencias pueden ser menores si se asocia un manejo focal luego de la quimiorreducción, que es conocido como tratamiento combinado. Shields y colaboradores<sup>37</sup> han mostrado la eficacia del tratamiento combinado en los diferentes grupos de la CIRB, con un control del 100% en tumores del grupo A, 93% en el grupo B, 90% en el grupo C y 48% en el grupo D. Además de que se logra un mayor control del tumor, también disminuye el porcentaje de recurrencias.<sup>51-53</sup>

Pero a pesar de que la quimioterapia sistémica ha mostrado tan buenos resultados, también se ha asociado con desarrollo de otros cánceres como la leucemia, lo que obliga

a la interrupción del tratamiento. Otros efectos secundarios de la quimioterapia sistémica son ototoxicidad con pérdida de audición, infertilidad, neutropenia febril, y transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas.<sup>54</sup>

Para evitar este compromiso sistémico se ha propuesto la administración de quimioterapia focalizada.<sup>55</sup> Dentro de esta encontramos la quimioterapia subconjuntival con carboplatino, que en modelos animales penetra la esclera hacia la cavidad vítrea logrando niveles del agente más altos, lo que aumenta el control del tumor. Aunque los resultados iniciales como terapia única fueron favorables, a largo plazo ha mostrado altas fallas por lo cual debería ser usada en combinación con otros manejos.<sup>56</sup>

Otro método es la quimioterapia superselectiva, en la cual el agente quimioterapéutico (melfalán) es infundido directamente dentro de la arteria oftálmica, permitiendo lograr dosis suficientemente altas dentro del ojo, sin afectar la funcionalidad de la retina.<sup>57</sup> En 2008, Abramson y colaboradores<sup>58</sup> demostraron que en un grupo de 9 niños con retinoblastoma avanzado (R-E grado V) y fracaso con otras terapias, que fue manejado con melfalán intraarterial; se logró evitar la enucleación en 7 de los 9 niños. También mostró estabilización o mejoría de la agudeza visual y solo efectos secundarios leves como edema palpebral, eritema frontal y madarosis.

Una publicación más reciente de Abramson y colaboradores<sup>59</sup> muestra resultados del estudio en el cual fueron sometidos 28 ojos con diagnóstico reciente de retinoblastoma (incluso aquellos clasificados como R-E grado V), a quimioterapia superselectiva como primera elección de manejo. Se logró evitar la enucleación, radiación o quimioterapia sistémica en 27 de los 28 ojos. Esto sugiere una técnica efectiva aun en estados avanzados; sin embargo, falta determinar su seguridad y control a largo plazo.<sup>59</sup>

Las terapias focales abarcan la fotocoagulación con laser, termoterapia, crioterapia y la ya mencionada braquiterapia. La mayoría son usadas para tumores pequeños, en especial luego de la quimiorreducción. En la fotocoagulación con láser se usa el laser de argón; y su utilidad se basa en cortar el aporte vascular que recibe el tumor, mediante la coagulación de estos vasos. Se aplica alrededor de la base del tumor y se evita aplicar sobre el mismo porque podría permitir siembras vítreas.<sup>60</sup>

La termoterapia transpupilar consiste en calentar directamente el tumor usando un sistema de laser diodo infrarrojo, llevando a muerte de las células tumorales y formando una cicatriz blanco-grisácea.<sup>61</sup> La crioterapia permite congelar rápidamente los tejidos tumorales (-90°C por minuto), lo que causa alteraciones tanto en la bioquímica intracelular como en la suplencia vascular de las células tumorales llevándolas a muerte celular. Este método podría utilizarse luego de la quimiorreducción, o es muy útil en los retinoblastomas pequeños ubicados en el ecuador y en la periferia. Si al momento del tratamiento se encuentran siembras vítreas no sería un método de elección.<sup>62</sup>

Por último tenemos la enucleación y excenteración, métodos que se han dejado para los casos de enfermedad avanzada sin agudeza visual o donde exista alto riesgo de invasión del tumor al nervio óptico, coroides u órbita.<sup>40</sup> La realización de estudios de patología en los ojos enucleados, permite la identificación de los pacientes con alto riesgo de diseminación; para llevar a cabo en ellos terapia profiláctica o coadyuvante y de esta forma reducir la morbilidad y mortalidad.<sup>11,63</sup>

## Lo nuevo

Estudios en modelos animales demuestran que el tumor genera una hipoxia en los tejidos que lo rodean, lo que modula la secreción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que origina la vasculatura que alimenta el tumor. Esto apoya el desarrollo de terapias antiangiogénicas (como el uso de acetato de anecortave), como una alternativa valiosa en el manejo del retinoblastoma.<sup>64, 65</sup> La hipoxia del tejido, también lleva a un estado anaerobio de la célula tumoral, que activa la vía glucolítica para poder producir energía y sobrevivir; esta vía podría bloquearse con el uso de inhibidores glucolíticos (como la 2-desoxi-D-glucosa), dificultando el crecimiento celular.<sup>66</sup> En el momento también se encuentra bajo investigación el efecto de los macrófagos y las metaloproteinasas, en la modulación del microambiente tumoral.<sup>67</sup> Además, gracias a la expresión genética del tumor, la regulación de vías genéticas o genes específicos podrían ser los nuevos objetivos del tratamiento.<sup>68</sup>

## Conclusión

El retinoblastoma es un tumor maligno infantil que de no ser tratado tempranamente lleva a la muerte del paciente. Por ello es importante que el médico de atención primaria, esté atento a evaluar la presencia de los hallazgos clínicos típicos, y sospechar cuando la clínica es atípica. Esto permitirá un diagnóstico temprano y un manejo adecuado de acuerdo con su estadio y presentación. Cabe recordar que el objetivo principal es la sobrevida del niño y en segundo lugar la salvación del globo ocular y el pronóstico visual.

## Conflictos de interés

Los autores manifestamos que no se presentó ningún tipo de conflictos de interés.

## Agradecimientos

A los Drs. Ricardo Luque, Angy Villamil y Natalia del Mar Díaz, por facilitarnos el acceso a los artículos y por sus valiosos comentarios y sugerencias.

## Referencias

1. Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2683-91.
2. Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control* 2004;11:317-27.
3. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol* 2009;93:21-3.
4. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene* 2006;25:5341-9.
5. Vasudevan V, Cheung MC, Yang R, et al. Pediatric solid tumors and second malignancies: characteristics and survival outcomes. *J Surg Res* 2010;160:184-9.
6. Guerin S, Hawkins M, Shamsaldin A, et al. Treatment-adjusted predisposition to second malignant neoplasms after a solid cancer in childhood: a case-control study. *J Clin Oncol* 2007;25:2833-9.
7. Leiderman YI, Kiss S, Mukai S. Molecular genetics of RB1--the retinoblastoma gene. *Semin Ophthalmol* 2007;22:247-54.
8. Godbout R, Dryja TP, Squire J, Gallie BL, Phillips RA. Somatic inactivation of genes on chromosome 13 is a common event in retinoblastoma. *Nature* 1983;304:451-3.
9. Kato MV, Ishizaki K, Shimizu T, et al. Parental origin of germ-line and somatic mutations in the retinoblastoma gene. *Hum Genet* 1994;94:31-8.
10. Dryja TP, Mukai S, Petersen R, Rapaport JM, Walton D, Yandell DW. Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene. *Nature* 1989;339:556-8.
11. Abramson DH, Scheffer AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 2004;24:828-48.
12. Poulaki V, Mukai S. Retinoblastoma: genetics and pathology. *Int Ophthalmol Clin* 2009;49:155-64.
13. Lueder GT, Judisch GF. Endophytic vs exophytic unilateral retinoblastoma: is there any real difference. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;28:240.
14. Longmuir SQ, Syed NA, Boldt HC. Diffuse anterior retinoblastoma without retinal involvement. *Ophthalmology* 2010;117:2034-8.
15. Schwimer CJ, Prayson RA. Clinicopathologic study of retinoblastoma including MIB-1, p53, and CD99 immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:148-54.
16. Levy J, Frenkel S, Baras M, Neufeld M, Pe'er J. Calcification in retinoblastoma: histopathologic findings and statistical analysis of 302 cases. *Br J Ophthalmol* 2011.
17. Marback EF, Arias VE, Paranhos A, Jr., Soares FA, Murphree AL, Erwenne CM. Tumour angiogenesis as a prognostic factor for disease dissemination in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1224-8.
18. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW, 3rd. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998;132:505-8.
19. Kiss S, Leiderman YI, Mukai S. Diagnosis, classification, and treatment of retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48:135-47.
20. Jurkiewicz E, Pakula-Koscieszka I, Rutynowska O, Nowak K. Trilateral retinoblastoma: an institutional experience and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2010;26:129-32.
21. Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol* 2002;47:1-16.
22. Gunduz K, Muftuoglu O, Gunalp I, Unal E, Tacyildiz N. Metastatic retinoblastoma clinical features, treatment, and prognosis. *Ophthalmology* 2006;113:1558-66.
23. Vandhana S, Deepa PR, Jayanthi U, Biswas J, Krishnakumar S. Clinico-pathological correlations of fatty acid synthase expression in retinoblastoma: an Indian cohort study. *Exp Mol Pathol* 2011;90:29-37.
24. O'Brien JM. Retinoblastoma: clinical presentation and the role of neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:426-8.
25. Moll AC, Imhof SM, Meeteren AY, Boers M. At what age could screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1170-2.
26. Mahajan A, Crum A, Johnson MH, Materin MA. Ocular neoplastic disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2011;32:28-37.
27. Balmer A, Munier F, Uffer S. [Diagnostic imaging of intraocular lesions in the child]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998;212:252-6.
28. Ghosh S, Mukhopadhyay S, Dutta SK, Chattopadhyay D, Biswas K. Diagnostic accuracy in retinoblastoma. *J Indian Med Assoc* 2010;108:509, 12-3.
29. Apushkin MA, Shapiro MJ, Mafee MF. Retinoblastoma and simulating lesions: role of imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:49-67.
30. Zilelioglu G, Gunduz K. Ultrasonic findings in intraocular retinoblastoma and correlation with histopathologic diagnosis. *Int Ophthalmol* 1995;19:71-5.
31. de Graaf P, Barkhof F, Moll AC, et al. Retinoblastoma: MR imaging parameters in detection of tumor extent. *Radiology* 2005;235:197-207.
32. Shields CL, Mashayekhi A, Luo CK, Materin MA, Shields JA. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004;41:338-44.
33. Shields JA, Shields CL, Parsons HM. Differential diagnosis of retinoblastoma. *Retina* 1991;11:232-43.
34. Shields JA, Parsons HM, Shields CL, Shah P. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;28:338-40.
35. Maki JL, Marr BP, Abramson DH. Diagnosis of retinoblastoma: how good are referring physicians? *Ophthalmic Genet* 2009;30:199-205.
36. Lin P, O'Brien JM. Frontiers in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 2009;148:192-8.
37. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 2006;113:2276-80.
38. Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:228-34.
39. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:41-53, viii.
40. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Current Opinion in Ophthalmology* 2010;21:203-12.
41. Mallipatna AC, Sutherland JE, Gallie BL, Chan H, Heon E. Management and outcome of unilateral retinoblastoma. *JAAPOS* 2009;13:546-50.

42. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Naduvilath TJ. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1653-8.
43. Chantada GL, Qaddoumi I, Canturk S, et al. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:341-8.
44. Hernandez JC, Brady LW, Shields JA, et al. External beam radiation for retinoblastoma: results, patterns of failure, and a proposal for treatment guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:125-32.
45. Toma NM, Hungerford JL, Plowman PN, Kingston JE, Doughty D. External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. Lens sparing technique. *Br J Ophthalmol* 1995;79:112-7.
46. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998;105:573-9; discussion 9-80.
47. Reisner ML, Viegas CM, Graziotin RZ, et al. Retinoblastoma--comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:933-41.
48. Shields CL, Shields JA, De Potter P, et al. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology* 1993;100:216-24.
49. Shields CL, Meadows AT, Leahey AM, Shields JA. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. *Retina* 2004;24:849-62.
50. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Meadows AT, Shields JA. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Am J Ophthalmol* 2004;138:329-37.
51. Scheffler AC, Ciciarelli N, Feuer W, Toledano S, Murray TG. Macular retinoblastoma: evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy and repetitive foveal laser ablation. *Ophthalmology* 2007;114:162-9.
52. Gombos DS, Kelly A, Coen PG, Kingston JE, Hungerford JL. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age. *Br J Ophthalmol* 2002;86:80-3.
53. Shin JY, Kim JH, Yu YS, et al. Eye-preserving therapy in retinoblastoma: prolonged primary chemotherapy alone or combined with local therapy. *Korean J Ophthalmol* 2010;24:219-24.
54. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology* 2007;114:1378-83.
55. Houston SK, Murray TG, Wolfe SQ, Fernandes CE. Current update on retinoblastoma. *International Ophthalmology Clinics* 2011;51:77-91.
56. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1999;106:1947-50.
57. Brodie SE, Pierre Gobin Y, Dunkel IJ, Kim JW, Abramson DH. Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemotherapy infusion for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol* 2009;119:13-22.
58. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology* 2008;115:1398-404, 404 e1.
59. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology* 2010;117:1623-9.
60. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter PV. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:317-22.
61. Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermochemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:885-93.
62. Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989;108:260-4.
63. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:923-31.
64. Boutrid H, Pina Y, Cebulla CM, et al. Increased hypoxia following vessel targeting in a murine model of retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5537-43.
65. Fortunato P, Pillozzi S, Tamburini A, et al. Irresponsiveness of two retinoblastoma cases to conservative therapy correlates with up-regulation of hERG1 channels and of the VEGF-A pathway. *BMC Cancer* 2010;10:504.
66. Boutrid H, Jockovich ME, Murray TG, et al. Targeting hypoxia, a novel treatment for advanced retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2799-805.
67. Pina Y, Boutrid H, Murray TG, et al. Impact of tumor-associated macrophages in LH(BETA)T(AG) mice on retinal tumor progression: relation to macrophage subtype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2671-7.
68. Chakraborty S, Khare S, Dorairaj SK, Prabhakaran VC, Prakash DR, Kumar A. Identification of genes associated with tumorigenesis of retinoblastoma by microarray analysis. *Genomics* 2007;90:344-53.