

# Retinoblastoma:

## un enfoque molecular, clínico y terapéutico

### *Retinoblastoma: a molecular, clinical and therapeutic approach*

Enrique Machín, MD<sup>1</sup>, Valmore Bermúdez, MD, MPH, MSc, PhD<sup>2,1</sup>, Carlos Garicano, MD<sup>2</sup>, Ángel Ortega, BSc<sup>1</sup>, Milagros Rojas, BSc<sup>1</sup>, Paola Ramírez, BSc<sup>1</sup>, Manuel Nava, BSc<sup>1</sup>, María Sofía Martínez, MD<sup>1\*</sup>, Maricarmen Chacín, MD<sup>1</sup>, Joselyn Rojas, MD, MgS<sup>3</sup>, Clímaco Cano, PhD, PharmD<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Universidad Del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup>Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera. Universidad Simón Bolívar, Colombia.

<sup>3</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.

\*Autor de Correspondencia: María Sofía Martínez, MD. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Fax: 58-261-7597279. Email: mmartinez@fmed.luz.edu.ve

Recibido: 20/05/2017

Aceptado: 15/08/2017

#### Resumen

El retinoblastoma es el tumor ocular maligno más frecuente en los niños, producido por una mutación en el gen supresor de tumores Retinoblastoma 1 (RB1) del genoma de células retinianas. Se ha señalado que el retinoblastoma se origina en la capa nuclear interna de la retina, sin embargo, al estudiar morfológicamente algunos ejemplares se han hallado características de células fotorreceptoras, por lo que aún existe controversia sobre el tipo de célula que origina la tumoración. El retinoblastoma es considerado una enfermedad autosómica dominante, en donde generalmente ambos alelos del gen RB1 se encuentran mutados, produciendo que pRb se inactive y genere alteraciones en el ciclo celular. Puede afectar uno o ambos ojos, siendo el signo más común la leucocoria. Tras la sospecha clínica, un oftalmólogo experimentado debe realizar una oftalmoscopia indirecta con miidriasis completa para localizar el tumor. Además, se pueden aplicar técnicas de imagen como el ultrasonido b-scan, la tomografía computarizada, o la imagen por resonancia magnética para confirmar el diagnóstico y explorar la naturaleza del tumor. Recientemente, se ha establecido que la quimio-reducción seguida por la consolidación focal adyuvante, en combinación con la detección temprana, han contribuido al aumento de la supervivencia global y a una disminución de la morbilidad. La evolución del conocimiento de esta entidad tanto en los aspectos moleculares, clínicos, diagnósticos y terapéuticos han brindado - en los últimos años- un mejor manejo de los pacientes afectados con esta grave condición.

**Palabras clave:** Retinoblastoma, cáncer, leucocoria, quimioterapia, braquiterapia.

#### Abstract

Retinoblastoma is the most common malignant ocular tumor in children, produced by a mutation in the Retinoblastoma 1 (RB1) tumor suppressor gene in the retinal cell genome. It has been pointed out that retinoblastoma originates in the retina's inner nuclear layer, however, in some individuals, photoreceptor-like cells have been found in retinoblastoma, so there is still controversy about the type of cell that causes the tumor. Retinoblastoma is an autosomal dominant disease, where both RB1 gene alleles are usually mutated, causing pRb to inactivate and generate cell cycle alterations. It can affect one or both eyes, and the most common clinical sign is the leukocoria. Following clinical suspicion, an experienced ophthalmologist should perform an indirect ophthalmoscopy with complete mydriasis in order to locate the tumor. In addition, imaging techniques such as b-scan ultrasound, computed tomography, or magnetic resonance imaging may be used to confirm the diagnosis and explore the tumor's nature. Recently, it is well-established that chemo-reduction followed by adjuvant focal consolidation, combined with early detection have contributed to increased overall survival and decreased morbidity. Guidelines evolution to encompass retinoblastoma in both, molecular and clinical aspects, have been aimed to provide a better management of affected patient with this condition.

**Key words:** Retinoblastoma, cancer, leukocoria, chemotherapy, brachytherapy.

El retinoblastoma es un tumor maligno ocular originado en la retina y producido por una mutación en el gen supresor de tumores Retinoblastoma 1 (RB1) que se encarga de codificar la proteína Retinoblastoma (pRb)<sup>1</sup>. Es considerado la malignidad intraocular primaria más frecuente en la infancia, y constituye un serio problema de salud pública en ascenso que en la actualidad afecta a una gran cantidad de infantes en países desarrollados y en vías de desarrollo<sup>2</sup>.

Representa del 10% al 15% de los cánceres que se producen dentro del primer año de vida. Aproximadamente cerca de 9.000 casos nuevos al año se han reportado en Estados Unidos y Europa, estimándose una incidencia de 1 caso por cada 15.000-20.000 nacimientos<sup>3-6</sup>. Su presentación unilateral es la más común y representa el 75% de los casos<sup>7</sup>, además se presenta por igual en niños y niñas y en diferentes razas y grupos étnicos<sup>8,9</sup>. En los últimos años se ha reportado cierto fenómeno epidemiológico en países en vías de desarrollo<sup>10-13</sup>, observándose una alta mortalidad en países de los continentes asiático y africano<sup>14</sup>; y una incidencia relativamente alta en países de América Latina como México<sup>15</sup>, Argentina<sup>16</sup> y Brasil<sup>17</sup>, generalmente asociándose a diagnósticos tardíos de la enfermedad y por ende, a un peor pronóstico.

El retinoblastoma comenzó a generar gran atención en una ingente cantidad de científicos debido a su enigmática etiología y letalidad, siendo el cirujano James Wardrop en 1809 el primero en describirlo como una entidad específica en su libro "On Fungus Haematodes or Soft Cancer", en donde a través de la disección de los globos oculares de pacientes fallecidos afectados, logró corroborar que el tumor surgía de la retina, podía extenderse al nervio óptico y cerebro, y además era capaz de hacer metástasis en diferentes partes del cuerpo. Por otro lado, el Doctor Frederick Verhoeff fue el encargado de llamarlo retinoblastoma al definir que el tumor surgía de células primitivas de la retina<sup>18,19</sup>. Lamentablemente, a pesar de que en la actualidad ha habido una gran evolución en cuanto a su manejo, es una enfermedad a la que se le ha restado importancia precisamente por su baja incidencia en países desarrollados, a pesar de las graves consecuencias que puede acarrear<sup>13</sup>.

Por esta razón, el objetivo de esta revisión es estudiar las bases fisiopatológicas y genéticas del retinoblastoma, describir las manifestaciones clínicas que se producen en cada presentación de la enfermedad, y asimismo detallar los métodos diagnósticos y la terapéutica con mayor relevancia en la actualidad. Destacando las mejores estrategias para mejorar las probabilidades de supervivencia y calidad de vida de los niños afectados.

### **Paisaje genético y epigenético del retinoblastoma: una visión de los aspectos moleculares**

#### **Origen y diseminación del retinoblastoma**

Pese a que la completa inactivación del gen RB1 en las células de la retina lleva a la formación tumoral, aún existe contro-

versia acerca de la célula de origen del retinoblastoma y de por qué se produce este cáncer en la retina como resultado de la mutación de un gen que es importante en todas las células del cuerpo. Se ha estipulado que los tumores del retinoblastoma se originan en la capa nuclear interna de la retina, en donde se encuentran los cuerpos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y las células gliales de Müller<sup>20</sup>, sin embargo, la morfología de ciertos tumores ha demostrado tener características asociadas a la célula fotorreceptora: el cono retiniano<sup>21,22</sup>. En este sentido, está descrito que los genes Orthodenticle Homeobox 2 (OTX2) y Cone-Rod Homeobox (CRX), quienes participan en la determinación, diferenciación y mantenimiento de las células fotorreceptoras, están altamente expresados en las líneas celulares de los retinoblastomas, por lo que cualquier célula capaz de expresar estos genes, como las células precursoras bipolares, células gliales de Müller-like o células fotorreceptoras, pueden originar este tipo de neoplasia<sup>23,24</sup>.

Una vez formado, el retinoblastoma tiene la capacidad de diseminarse invadiendo el nervio óptico dentro del quiasma<sup>25</sup>, o de propagarse a través del espacio subaracnoideo, en donde las células tumorales pueden esparcirse al cerebro y médula espinal<sup>26,27</sup>. Asimismo, puede invadir el tracto uveal<sup>28</sup>, la esclerótica, la conjuntiva, o trascender por vía hematogena al hueso y médula ósea<sup>29,30</sup>.

#### **El guardián del genoma: RB1 y su papel en el ciclo celular**

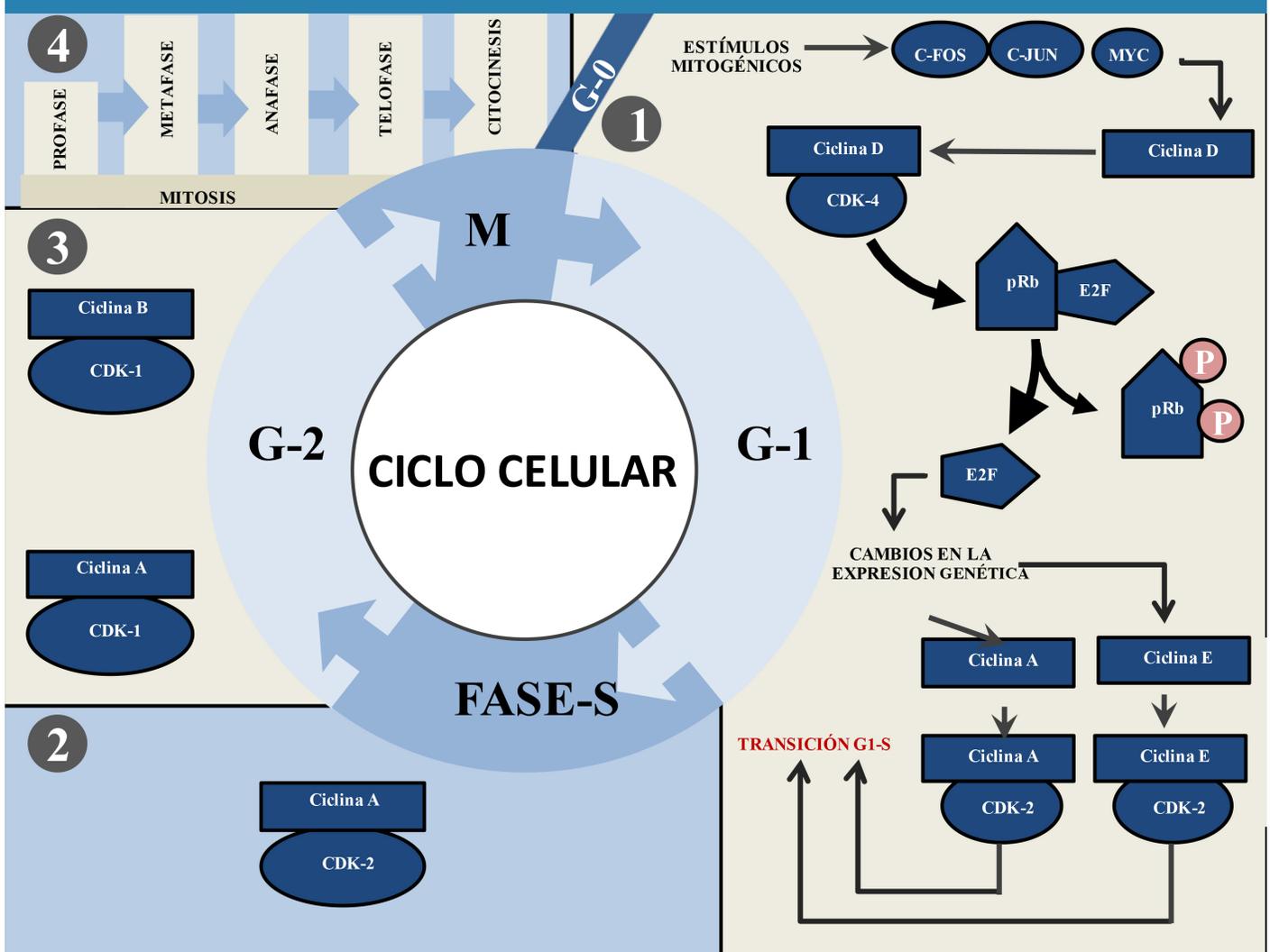
El ciclo celular es un conjunto de sucesos coordinados por la expresión de grupos de genes específicos que codifican una larga red de proteínas encargadas de permitir el crecimiento de la célula y su división<sup>31</sup>. Para comprender la fisiopatología que rodea al retinoblastoma, es necesario tener claros ciertos aspectos que se llevan a cabo en el ciclo celular, así como los papeles que juegan tanto el gen supresor de tumores, RB1, llamado guardián del genoma, como la proteína codificada por este, pRb, en la regulación del mismo<sup>32</sup> (Figura 1)<sup>33-37</sup>.

Es importante acotar que a pesar de que el gen RB1 ha sido ampliamente estudiado a lo largo de las últimas décadas, todavía no se han dilucidado por completo todas sus funciones en el organismo. En la actualidad, diversos estudios moleculares, celulares y citogenéticos han destacado la importancia que éste parece tener en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica<sup>38,39</sup>.

#### **Bases genéticas del retinoblastoma: RB1 como enemigo**

Los cimientos del componente genético de esta enfermedad surgieron de la propuesta de Alfred Knudson en 1971<sup>4</sup>, quien en base a la forma de transmisión del retinoblastoma, formuló la teoría de "doble golpe", realizando estudios con el gen supresor de tumores, RB1. A raíz de dichos estudios, la propuso como una teoría en la que se requiere de al menos 2 eventos mutacionales para la proliferación del tumor<sup>40</sup>. En ese mismo sentido, estipuló que si en un par de cromosomas de una célula existe una con uno de estos genes mutados, hay un 50% de susceptibilidad ante el desarrollo de un tumor cancerígeno o "primer golpe", sin embargo, esto no quiere

Figura 1. Aspectos moleculares correspondientes a cada fase del ciclo celular.



CDK: Quinasas dependiente de ciclina; pRb: Proteína retinoblastoma.

El ciclo celular está compuesto por cuatro fases; una fase de mitosis, dos de crecimiento celular, y una de síntesis de ADN:

- 1) Fase G1: Durante esta fase, se van a producir estímulos mitogénicos orquestados por diferentes moléculas, entre las cuales se encuentra el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el cual se une con su receptor (EGFR), produciendo una dimerización y autofosforilación del mismo que llevara a una cascada de fosforilaciones que finaliza con la formación del heterodímero C-FOS-C-JUN, y el factor de transcripción Myc. Estos se encargan de cambiar la expresión génica<sup>33</sup>, lo que genera un aumento en los niveles de ciclina D, esta se une a las ciclina dependiente de cinasa 4 (CDK4), formándose el complejo Ciclina D-CDK4, el cual se encarga de fosforilar a pRb, liberando así el factor de transcripción E2F para que estimule la actividad transcripcional a nivel de ADN. Estos cambios en la expresión génica van a aumentar los niveles de Ciclina A y E, las cuales se van a unir a las CDK-2 para formar los complejos ciclina A-CDK2 y ciclina E-CDK2 respectivamente, que finalmente contribuirán a la transición G1-S<sup>34,35</sup>.
- 2) Fase S: durante esta participa activamente la ciclina A, que se asocia con las CDK-2 y CDK-1, formando el complejo ciclina A/CDK2 que se requiere para la progresión de G1-S y el complejo ciclina A/CDK1 que contribuye en la transición G2-M, ambos se consideran reguladores positivos para la replicación de ADN y reguladores negativos para factores de transcripción de la familia E2F<sup>36</sup>.
- 3) Fase G2: en ella la célula aumenta de tamaño y duplica sus organelos citosólicos, Cdc25 se encarga de activar el complejo ciclina B/CDK1, necesario para la transición G2-M<sup>37</sup>.
- 4) Fase M: esta implica una serie de acontecimientos que inician con la condensación cromosómica en la profase, seguida de la metafase, en la cual los cromosomas se encuentran alineados con el ecuador del huso mitótico, para que posteriormente se dé la separación de las cromátidas hermanas, y se produzca la anafase, en donde los cromosomas se desplazan a polos opuestos del huso, y se descondensan durante la telofase. Finalmente se produce la citocinesis, dando origen a dos células hijas.<sup>34</sup>

decir que se vaya a desarrollar la enfermedad. Para que esto suceda, es necesario poseer otro cromosoma con este mismo gen mutado. Al encontrarse este otro gen mutado, se recibe el "segundo golpe" o el 100% de susceptibilidad ante el cáncer<sup>41</sup>.

El gen RB1, es un gen de 200 kilobases, formado por 27 exones, localizado en el cromosoma 13 en la región q14.2 que se encarga de codificar una fosfoproteína nuclear (pRb) constituida por 928 aminoácidos<sup>1,42</sup>. El retinoblastoma es considerado una enfermedad autosómica dominante, en donde generalmente ambos alelos del gen RB1 se encuen-

tran mutados, produciendo que pRb se inactive y resulte en el desarrollo de la enfermedad<sup>43</sup>. Se han reportado múltiples tipos de mutaciones que pueden dar inicio al padecimiento como: deleciones, inserciones, duplicaciones, inversiones, transiciones en regiones CpG y mutaciones puntuales, siendo estas últimas las más frecuentes<sup>44-46</sup>. Asimismo, recientemente se ha reportado que las diversas mutaciones podrían contribuir a generar inestabilidad cromosómica<sup>38,39</sup>.

Por lo general, en los casos bilaterales el golpe inicial es causado por una mutación de la línea germinal y por lo tanto

una segunda mutación en cualquier célula somática causará tumores<sup>47</sup>. En casos unilaterales, Knudson postuló que se necesitan 2 mutaciones estocásticas en la misma célula (en este caso somática) para que se desarrolle el retinoblastoma, por ello, en estas situaciones el tumor suele surgir en una edad más avanzada<sup>3</sup>.

En este sentido, en la actualidad se clasifica al retinoblastoma según su etiología y extensión en:

•**Retinoblastoma unilateral:** en donde la enfermedad es caracterizada por mutaciones solo en las células somáticas. En la mayor parte de los casos suele ser unifocal y es generalmente diagnosticada en edades más avanzadas en comparación al retinoblastoma bilateral<sup>48,49</sup>. A pesar de ser generalmente denominado retinoblastoma no hereditario o esporádico, en la actualidad se ha reportado un pequeño porcentaje de casos de retinoblastomas unilaterales como resultado de mutaciones germinales<sup>46</sup>.

•**Retinoblastoma bilateral:** considerado también retinoblastoma hereditario, aparece en pacientes con mutaciones en la línea germinal (mutaciones en espermatozoides y óvulos) en el gen RB1 y comprende principalmente a aquellos con historia familiar, y enfermedad multifocal<sup>50</sup>.

•**Retinoblastoma trilateral:** un 5% de los pacientes con mutaciones en la línea germinal tienen riesgo de desarrollar este tipo de retinoblastoma, siendo la forma de enfermedad extraocular más frecuente. Se caracteriza por tener las mismas implicaciones clínicas que el retinoblastoma bilateral, y por estar asociado con un tumor intracraneal neuroectodermal primitivo en la glándula pineal o regiones supraselar y paraselar<sup>51</sup>.

A pesar de que la mutación del gen RB1 es la principal causa de desarrollo del tumor en la mayoría de casos de retinoblastoma<sup>52</sup>, en los últimos años se han reportado un gran número de genes que parecen jugar un rol en la tumorigénesis<sup>53,54</sup>, destacando MYCN, que es un oncogén que ha sido relacionado con la vía RB/CDK<sup>55</sup>. En este sentido, Rushlow y cols, recientemente estudiaron 1038 retinoblastomas unilaterales, de los cuales 29 (2,7%) no poseían mutaciones en el gen RB1, y sorprendentemente 15 (1,4%) de los 29, poseían altos niveles de MYCN, incrementando la hipótesis de que MYCN podría poseer un rol en el progreso del retinoblastoma incluso cuando no existe la presencia de mutaciones en el gen RB1<sup>56</sup>. Otro proto-oncogén que parece participar en el progreso de retinoblastoma es C-kit<sup>52</sup>, este ha ganado importancia en la actualidad por el desarrollo de imatinib, medicamento que inhibe los receptores de Bcr-Abl, C-kit y factor de crecimiento derivado de plaquetas<sup>57</sup>, lo que ha hecho que emerja como posible nuevo blanco terapéutico<sup>58-60</sup>.

### ***Epigenética, ¿un nuevo blanco terapéutico en el retinoblastoma?***

El principal sello distintivo en el retinoblastoma es la mutación del gen RB1, y a pesar de su amplia caracterización en los últimos años<sup>1</sup>, siguen sin surgir nuevas terapias que ayuden

contundentemente a combatir al retinoblastoma. Este gen ha sido implicado en la regulación de la mayoría de los principales procesos epigenéticos, incluyendo la regulación del microRNA, metilación del ADN, modificación de las histonas y en la reorganización de la cromatina ATP-dependiente. La inactivación de RB1 en las células del retinoblastoma puede conducir a la rápida desregulación epigenética de los genes del cáncer que contribuyen a las propiedades celulares esenciales del retinoblastoma<sup>61-63</sup>.

En este sentido, las sirtuinas (SIRT), son proteínas reguladoras de la expresión epigenética; SIRT-2 juega un papel en la progresión mitótica y en el desarrollo normal del globo ocular, y SIRT-6, participando en la regulación de respuestas inmunes. Ambas han sido asociadas con un gran número de cánceres<sup>64</sup>. En un estudio realizado recientemente en Venezuela por Orellana y cols, secciones de retinoblastoma fueron imbuídas con parafina y fijados con formalina provenientes de 18 casos que fueron seleccionados para investigar la expresión de SIRT-2 y SIRT-6. SIRT2 estuvo fuertemente expresado en 11 de los 18 casos, y SIRT-6 fue ampliamente expresado en todos los retinoblastomas, con intensidad variable. A pesar de ello, se necesitan más estudios para descubrir el papel que juegan las SIRT en el retinoblastoma<sup>65</sup>.

Por otro lado, Jinghui Zhang y cols. llevaron a cabo una secuenciación completa del genoma en cuatro muestras de retinoblastoma, encontrando que al comparar los datos de inmunoprecipitación de cromatina, ensayos de metilación de ADN y ensayos de expresión génica a partir de retinoblastoma con muestras de retina humana, se halló expresión diferencial en 104 genes. Uno de ellos, la tirosina quinasa del bazo (SYK) que participa en la regulación de la respuesta inmune, presentaba alteraciones en las modificaciones de las histonas asociadas con la transcripción génica activa. Además, el 100% de las 82 muestras de retinoblastoma humano mostró una expresión aumentada de SYK, determinada por inmunohistoquímica. Se realizó además un knockdown de SYK que indicó que éste es necesario para la supervivencia de las células de retinoblastoma. Se observaron resultados similares cuando se usaron inhibidores de pequeñas moléculas de SYK in vitro, y la adición de un inhibidor de SYK prolongó la supervivencia de ratones con xenoinjertos ortotópicos de retinoblastoma tratados con hidrócloruro de topotecán. Estos hallazgos indican que los mecanismos epigenéticos que contribuyen al retinoblastoma podrían ser vías viables para posibles tratamientos, estableciendo esta rama como un posible nuevo blanco terapéutico<sup>66</sup>.

### **Aspectos clínicos del retinoblastoma**

La presentación clínica del retinoblastoma varía y depende de múltiples factores, como el patrón de crecimiento del tumor, tiempo transcurrido desde su aparición, el grado de vascularización del tumor, y la presencia o ausencia de calcificaciones, siembra vítrea, desprendimiento de retina o hemorragias<sup>67</sup>.

La división celular tumoral inicial puede ocurrir en cualquiera de las diferentes capas de la retina y a partir de esta po-

demos clasificar al retinoblastoma en; a) endofítico (60%), cuando la división celular ocurre en las capas internas de la retina y muestra un crecimiento hacia la cavidad vítrea, su ubicación es dependiente de la edad, produciéndose el desarrollo de tumores cerca del polo posterior más frecuentemente en edades tempranas, mientras que el surgimiento de tumores anteriores son más comunes en edades más avanzadas<sup>68</sup>, b) exofítico (39%), en donde hay desarrollo del tumor desde las capas externas, invadiendo el espacio subretinial, generalmente causando desprendimiento de retina<sup>69</sup>, este ha sido relacionado con glaucoma e invasión coroidea<sup>70</sup>, y c) infiltrado difuso (1%), en donde el tumor adopta un patrón de crecimiento difuso e insidioso y es por lo general asociado a manifestaciones inflamatorias<sup>71</sup>.

Es importante destacar que la presencia de algunas manifestaciones, y por ende, la evolución de la enfermedad, puede variar entre países debido principalmente a variaciones geográficas, el grado de conciencia de la enfermedad entre la población y la disponibilidad de servicios médicos<sup>72,73</sup>.

### **Manifestaciones clínicas más frecuentes**

La manifestación clínica más frecuente en el retinoblastoma es la leucocoria (56,1%)<sup>74</sup>, también conocida como “ojo de gato amaurotótico” o “pupila blanca”. Esta es una descoloración blanca anormal en una o en ambas pupilas, creada por la reflexión de la luz incidente de la lesión de la retina dentro del área pupilar cuando el fundus es directamente iluminado<sup>67</sup>. Esto se debe a que el retinoblastoma en el polo posterior tiene que ser lo suficientemente grande para que se observe la reflexión blanca y es considerado un signo tardío generalmente asociado con un pobre pronóstico para el globo ocular, sin embargo, tiene un buen rango de supervivencia<sup>68</sup>. Es habitualmente identificado por algún familiar, como resultado de un hallazgo accidental debido a una fotografía con flash, lo que lleva a los padres a buscar atención médica<sup>75</sup>.

La presencia de leucocoria no siempre es indicación de retinoblastoma y por ello es importante establecer el diagnóstico diferencial con otras condiciones como la enfermedad de Coats, cataratas, la toxicariasis ocular y la retinopatía prematura<sup>76</sup>.

El segundo signo más común es el estrabismo (23.6%)<sup>74</sup>, condición en donde los ojos no están apropiadamente alineados entre sí, y hay pérdida de la visión central en uno o en ambos globos oculares<sup>77</sup>. Asimismo, tumores en la fovea o en la mácula asociados a fluido subretinial han sido comúnmente relacionados con esta manifestación<sup>67</sup>.

Por otro lado, en el retinoblastoma también se pueden manifestar ciertos signos considerados atípicos como visión pobre (7.7%), irritación (4.3%), anisocoria (1.9%), heterocromía del iris (1.8%) o inflamación (1.8%)<sup>67,70</sup>. Algunos de ellos como la proptosis (0.5%), celulitis orbital (0.2%), o hemorragia vítrea (0.1%), habitualmente son asociados a una enfermedad más avanzada, pobre rango de supervivencia y a un mal pronóstico para el globo ocular<sup>78,79</sup>. En el **Cuadro 1** se pueden observar los hallazgos más comunes en estudios realizados tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo<sup>80-98</sup>.

## **Desde el nacimiento hasta preimplantacional: diagnóstico del retinoblastoma Diagnóstico posnatal**

El diagnóstico del retinoblastoma es fundamentalmente oftalmoscópico, es por ello que a todo paciente con sospecha, ya sea por presentar antecedentes familiares o por poseer manifestaciones clínicas características de la enfermedad, se le debe evaluar de manera integral para llegar a un posible diagnóstico, realizando una historia clínica completa y un exhaustivo examen físico. Dicho examen será tanto oftalmológico, mediante la realización de un fondo de ojo, como general<sup>99</sup>. Este último no se debe desestimar, ya que existe un pequeño porcentaje de pacientes con rasgos dismórficos asociados al síndrome de delección del cromosoma 13q14<sup>100</sup>, en donde además del retinoblastoma, se encuentran anomalías fenotípicas como orejas rotadas y de implantación baja, pliegue simiesco de las manos, pulgares anchos, hipertelorismo, telecaneto, entre otros<sup>101</sup>.

El primer signo de presentación es descubierto por familiares en el 75% de los casos, siendo la leucocoria la manifestación clínica inicial más común<sup>67</sup>. Tras la sospecha clínica, un oftalmólogo experimentado debe realizar, bajo anestesia general, una oftalmoscopia binocular indirecta con midriasis completa e indentación escleral, en la que debe examinarse tanto la cámara anterior como la posterior del globo ocular y es vital evidenciar la cantidad, localización y tamaño de los tumores, y si hay presencia de desprendimiento de retina, líquido subretiniano, y diseminación subretiniana y vítrea<sup>102</sup>.

Por lo general se observan tumores de color blanco a cremoso, con o sin lesiones satélites en la retina, espacio subretiniano y vítreo. Los tumores satélite ubicados en el espacio subretiniano y vítreo son comúnmente llamados “semillas”, y el desprendimiento de retina es usualmente asociado con tumores grandes y semillas subretinianas<sup>103</sup>. A pesar de que la oftalmoscopia binocular indirecta es la técnica de elección, en algunos casos pueden requerirse exploraciones complementarias para confirmar el diagnóstico y explorar la naturaleza del tumor.

En este sentido, el ultrasonido B-scan, es una técnica no invasiva, rápida y económica, que permite la fácil detección de calcificaciones, hallazgo que se encuentra en más del 95% de retinoblastomas<sup>104</sup>. A través de ella podemos observar masas intraoculares redondeadas o irregulares con numerosos ecos altamente reflectantes dentro de la lesión, produciendo atenuación o ausencia de ecos de tejidos blandos detrás del tumor<sup>105</sup>. Sin embargo, esta técnica posee limitaciones, como la exigencia de especialistas competentes para realizarla y la cooperación de los niños<sup>106</sup>.

Si los ultrasonidos no son capaces de identificar las calcificaciones, y persiste la sospecha, se debe realizar una Tomografía Computarizada (TC), con cortes axiales y coronales de órbita. Ésta es la prueba más sensible para detectar calcificaciones en ojos con complicaciones con una sensibilidad

entre 81-96%<sup>107</sup> y permite además delimitar la masa tumoral, estudiar el nervio óptico, la órbita y la posible extensión intracranial. Sin embargo, la TC suele evitarse en estos casos por la posible exposición de radiación, y las consecuencias que esto acarrea para el niño<sup>108</sup>.

La imagen por Resonancia Magnética (IRM) es menos sensible en la detección de calcificaciones, por ello, su uso en la enfermedad intraocular es limitado, sin embargo, es el método más sensible cuando se quiere evaluar una posible extensión extraocular, superando incluso a la TC<sup>105</sup>. A través de la IRM, es posible determinar el tamaño tumoral con exactitud, evaluar una posible invasión al nervio óptico, valorar la localización de siembras subaracnoideas y explorar la región de la glándula pineal, siendo necesaria para identificar un posible retinoblastoma trilateral<sup>109</sup>. Además, no expone al paciente a radiaciones ionizantes, y se le contempla como la técnica más adecuada para estimar la respuesta al tratamiento conservador, dado que detecta con considerable sensibilidad la presencia de tejido tumoral activo<sup>110</sup>.

A pesar de que el valor clínico de realizar una angiografía con fluoresceína (AF) tradicional en pacientes con retinoblastoma ha sido objeto de estudio por muchos años por sus numerosas desventajas, recientemente la aplicación de AF con RetCam ha sido descrita como una opción diagnóstica a considerar en pacientes con retinoblastoma avanzado. En este sentido, Kim y cols. realizaron un estudio retrospectivo en donde seleccionaron 100 ojos a los que se les había aplicado AF con RetCam entre los años 2000 y 2012. Basándose en la International Classification of Retinoblastoma (ICRB)<sup>111</sup>, 47 ojos fueron clasificados en el grupo D y 53 ojos fueron clasificados en el grupo E. En el primer grupo, se encontraron hallazgos significativos en los globos oculares, tales como neovascularización del iris 10/47, dilatación de vasos retinales 46/47, cambios en vasos pequeños retinianos 35/47 y fuga venosa retiniana 20/47. Por otra parte, en el segundo grupo de globos oculares, manifestaciones como neovascularización del iris 45/53, dilatación de vasos retinales 43/53, cambios en vasos pequeños retinianos 37/53 y anomalías vasculares en múltiples niveles 11/53 fueron dilucidadas por la AF con RetCam. Debido a la capacidad de la AF con RetCam de hallar los cambios retinovasculares característicos del retinoblastoma intraocular avanzado en los ojos estudiados, su uso para definir la extensión del tumor y su potencial para proveer información clínica de importancia lo convierten en una importante opción a considerar a la hora de evaluar al paciente<sup>112</sup>.

Por otro lado, la determinación de LDH en humor acuoso usualmente se realiza cuando el diagnóstico clínico y radiológico es muy inexacto<sup>113</sup> y la biopsia solo está indicada en casos de enfermedad extraocular debido al creciente riesgo de que luego de practicarla se transforme un tumor intraocular, tratable y totalmente curable, en un tumor extraocular, con un pésimo pronóstico<sup>114</sup>.

Recientemente se ha descrito un nuevo y prometedor marcador para el diagnóstico de la enfermedad extraocular; el factor de transcripción CRX. Importante en la diferenciación de células fotorreceptoras, fue encontrado en tejidos extraoculares<sup>22,23</sup>, como en el estudio de Torbidoni y cols. quienes analizaron muestras de líquido céfalo-raquídeo (LCR), médula ósea y sangre periférica al momento del diagnóstico de retinoblastoma diseminado, después de realizada la quimioterapia y durante el seguimiento para determinar los niveles de ARNm de CRX. Se utilizó como grupo control pacientes con otro tipo de tumores y se determinó la especificidad de este marcador para retinoblastoma diseminado, el cual además de ser utilizado como método diagnóstico, también podría ser utilizado como método pronóstico ya que podría reaparecer en LCR en un paciente aparentemente en remisión antes de su recaída<sup>115</sup>. Por otra parte, Laurent y cols. en un estudio realizado con una cohorte de mayor tamaño, hallaron que los pacientes clasificados específicamente en el grupo E de la Clasificación Internacional de Retinoblastoma Ocular fueron los que presentaron ARNm de CRX en LCR y médula ósea al momento del diagnóstico, por lo cual es necesario continuar estas investigaciones en grupos más grandes con el objetivo de determinar exactamente en qué pacientes este marcador podría ser utilizado<sup>116</sup>.

Finalmente, durante la evaluación del paciente, siempre hay que tener en cuenta un gran número de patologías con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial, debido a que estas pueden presentar hallazgos radiológicos, o manifestaciones clínicas como la leucocoria, característicos del retinoblastoma<sup>99</sup>. En este sentido, Shields y cols. examinaron de manera retrospectiva a 500 pacientes referidos con un posible diagnóstico de retinoblastoma, en donde 58% de los pacientes resultaron ciertamente poseer retinoblastoma, y un 42% poseían lesiones que simulaban al retinoblastoma, dentro de las cuales se encontraron un total de 23 condiciones diferentes, siendo las más comunes el vítreo hiperplásico primario (28%), la enfermedad de Coats (16%), y la toxocariasis ocular (16%), y otras como la catarata congénita, la retinopatía del prematuro, la vitreoretinopatía exudativa familiar, la enfermedad de Norrie, e incontinentia pigmenti<sup>117</sup>.

### Diagnóstico genético prenatal

A un paciente con riesgo de una enfermedad tan letal como lo puede ser el retinoblastoma se le debe abordar desde el primer momento, por ello, el asesoramiento genético es un paso muy importante a la hora de tratar a un paciente potencial<sup>118</sup>. En cuanto al retinoblastoma, generalmente la pareja acude a una asesoría genética pre-concepcional con un especialista, ya sea porque está informada de historia familiar de mutaciones en el gen RB1, porque uno de los padres o ambos padres estén afectados, o por haber concebido previamente un hijo afectado. Sea cual fuese el caso, en ella se le proporciona información sobre los mecanismos hereditarios y posibles opciones reproductivas a la pareja.

Si a pesar del posible riesgo la pareja decide concebir, se debe realizar durante el embarazo una asesoría genética pre-diagnóstico prenatal, con el objetivo de informar las condiciones de riesgo del mismo, y todas las posibles ventajas, limitaciones, y complicaciones de las técnicas a utilizar para establecer el diagnóstico genético prenatal<sup>119</sup>.

En este sentido, este método permite disminuir considerablemente la ansiedad de la pareja y el establecerlo puede prevenir posibles complicaciones de la enfermedad o incluso descartar la presencia de la misma. Esto puede realizarse a través ciertas técnicas:

- **Diagnóstico genético preimplantacional (DGPI):** Consiste en el diagnóstico del genotipo del embrión considerando la presencia del alelo causante de una enfermedad, en este caso la mutación del gen Rb, con el objetivo de asegurar una descendencia sana<sup>120</sup>.

El DGPI es un largo proceso que es sustentado en múltiples pasos, siendo el primero el someter a la madre a terapia hormonal basada en la hiperestimulación ovárica, administrándole Hormona Folículo Estimulante (FSH) y Hormona Luteinizante (LH)<sup>121</sup>. Posteriormente, se da inicio a la fecundación in vitro (FIV)<sup>122</sup>, tras la cual los embriones son cultivados en un medio óptimo, para luego, a través de distintas técnicas como la biopsia del corpúsculo polar, biopsias de blastómeros, o biopsias de blastocistos, obtener material genético. Finalmente, se realiza el análisis genético a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o hibridación in situ fluorescente (FISH), para luego identificar los embriones con alteraciones, e implantar el embrión indemne al útero de la madre<sup>123</sup>. Entre sus limitaciones, destaca su alto precio y su ausencia en un gran número de países en vías de desarrollo<sup>124</sup>.

El primer caso de DGPI de retinoblastoma exitoso fue reportado por Kangpu Xuen y cols. en el 2004, en donde el padre poseía retinoblastoma bilateral, y la madre era sana, la pareja tenía una hija afectada con retinoblastoma bilateral, por lo que decidieron concebir su segundo hijo usando el DGPI. Posterior a la estimulación ovárica, oocitos fueron extraídos de la madre, estos fueron luego fertilizados por ICSI. El día 3, los embriones (6-10 blastómeros) fueron sometidos a análisis genético mediante PCR para detectar la presencia de una mutación RB1 paterna, los embriones que fueron diagnosticados sanos fueron implantados en el útero en el día 5. Luego del nacimiento, la recién nacida fue sometida a un análisis genético a partir de sangre periférica, que reveló la ausencia de la mutación paternal del gen RB1<sup>125</sup>.

- **Técnicas no invasivas:** Generalmente son poco efectivas en la detección del retinoblastoma, sin embargo, en los últimos años se han producido avances en la tecnología por imágenes que han permitido que la evaluación del feto sea más accesible y la información obtenida más

detallada<sup>126</sup>. En la actualidad una técnica que se ha realizado para tratar de llegar al diagnóstico es el ultrasonido fetal (USF), a través del cual se han reportado varios casos de retinoblastoma en la literatura<sup>126,127</sup>, por otro lado, las imágenes por resonancia magnética fetal (IRMf) han sido recientemente relacionadas con la detección de anomalías extraoculares, como lesiones pineales asociadas con retinoblastomas trilaterales<sup>127</sup>. Debido a su baja eficacia, la gran mayoría de veces, las técnicas por imágenes son usadas como un complemento para evaluar a un paciente con riesgo y no como única opción para establecer el diagnóstico prenatal<sup>128</sup>.

- **Técnicas invasivas:** son mucho más efectivas a la hora de establecer el diagnóstico prenatal<sup>129</sup>, entre ellas destacan; la amniocentesis, en donde se obtiene una muestra de líquido amniótico por vía transabdominal, generalmente a partir de la semana 15 de gestación<sup>130</sup>, y la biopsia de las vellosidades coriónicas (BVC) que consiste en la obtención de una muestra de vellosidades terciarias procedentes del corion frondoso por vía transcervical o transabdominal, que se realiza entre las semanas 10-13 de gestación<sup>130,131</sup>. A la amniocentesis se le ha asociado con un riesgo de 1/1600 de pérdida fetal<sup>132</sup>, en caso de que se necesite un diagnóstico temprano se ha reportado como opción más segura para el feto la BVC transabdominal<sup>133</sup>. El análisis del DNA de la muestra de vellosidades coriónicas y células del líquido amniótico obtenidas por estas técnicas han demostrado ser capaces de detectar la mutación del gen RB1 y por ende de establecer el diagnóstico de prenatal<sup>134,135</sup>.

Por lo tanto, si el retinoblastoma es detectado en útero antes de la semana 36, el parto del niño afectado puede ser inducido con el objetivo de un mejor manejo, estableciendo un tratamiento temprano, que pueda posiblemente reducir la morbilidad y mejorar el pronóstico de la enfermedad<sup>128</sup> (**Figura 2**).

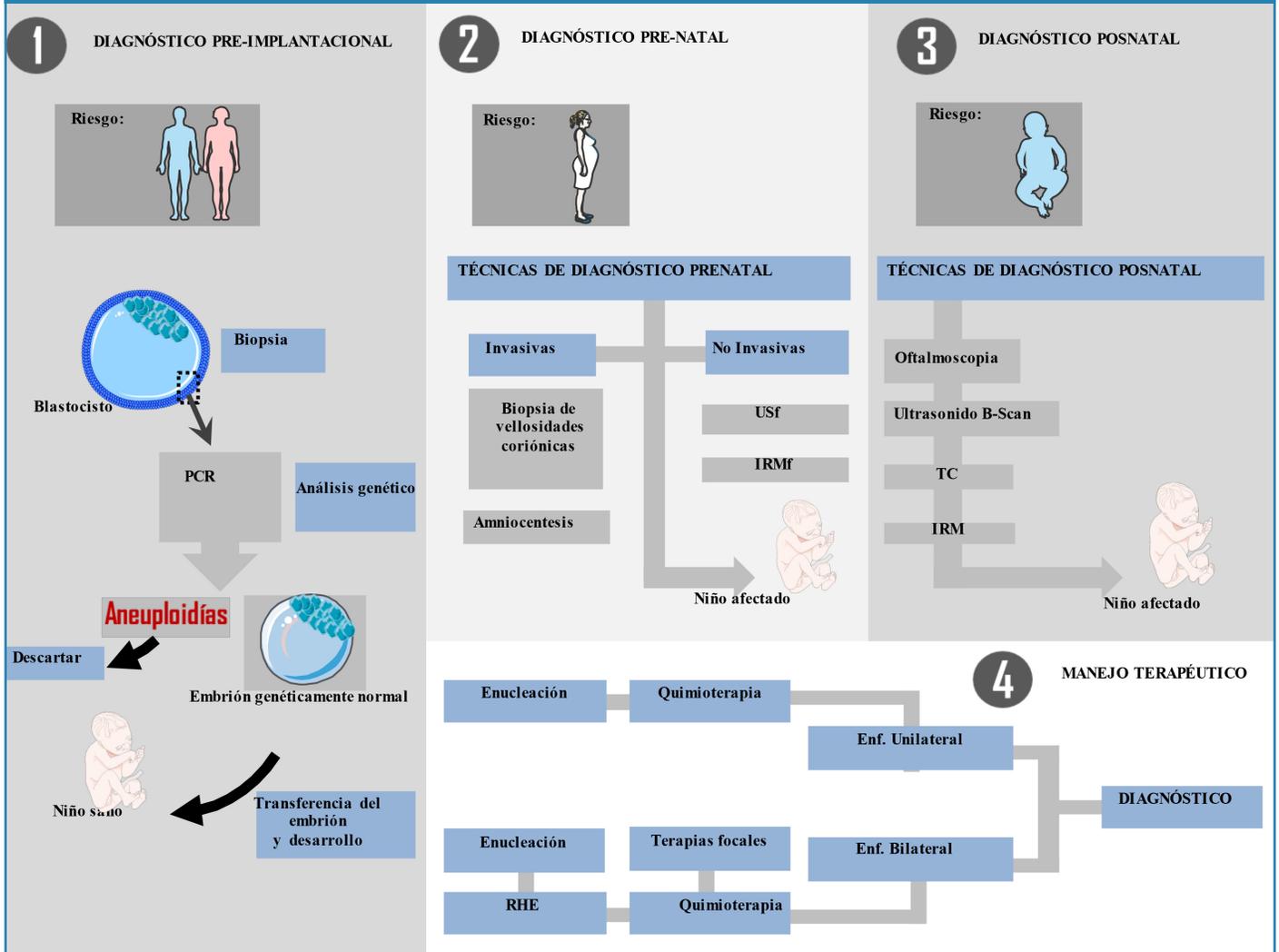
### Aspectos terapéuticos del retinoblastoma

La evaluación de los casos requiere de un equipo multidisciplinario constituido por oftalmólogos, oncólogos pediátricos, patólogos, oncólogos de radiación pediátrica, médicos genetistas, enfermeras y trabajadores sociales antes del tratamiento con el fin de salvar la vida del paciente y preservar la visión tanto como sea posible<sup>136</sup>. El retinoblastoma para propósito de tratamiento se categoriza en la enfermedad intraocular y extraocular<sup>137</sup>.

### Manejo de la enfermedad intraocular

La estadificación de la enfermedad ha facilitado la evaluación de los tratamientos y la medición de los resultados<sup>138</sup>. Para el retinoblastoma intraocular se utiliza la clasificación Reese-Ellsworth (R-E), sistema que estadifica con peor pronóstico aquellos retinoblastomas con invasión y extensión tumoral. La clasificación R-E consta de cinco estadios y considera

Figura 2. Manejo diagnóstico y terapéutico del paciente con sospecha de retinoblastoma.



PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; USf: Ultrasonido fetal; IRMf: Imagen por resonancia magnética fetal; TC: Tomografía computarizada; IRM: Imagen por resonancia magnética; RHE: Radioterapia de haz externo.

El manejo diagnóstico del posible paciente con retinoblastoma puede darse en multitud de diferentes situaciones:

- 1) Diagnóstico la madre embarazada posee predisposición para transmitir la enfermedad, ya sea por ser afectada o por poseer una pareja con el gen RB1 mutado, y por ello puede someterse a diversas técnicas ya sean no invasivas, como el USf y IRMf, o invasivas como la amniocentesis y biopsia de vellosidades coriónicas, con el objetivo de diagnosticar al feto en la etapa mas temprana posible, y eso permita un mejor manejo.
  - 2) Diagnóstico preimplantacional: en donde ambos padres en conocimiento del posible riesgo para transmitir la enfermedad, son sometidos a múltiples pasos para llegar al genotipo del embrión e implantar los sanos a la madre.
  - 3) Diagnóstico posnatal: en donde usualmente el paciente al presentar manifestaciones clínicas características de la enfermedad, es sometido a una oftalmoscopia indirecta, así como a diversas técnicas de imágenes como el US, TC, MRI con el objetivo de detectar el tumor.
  - 4) Manejo terapéutico: Una vez llegado al diagnóstico, dependiendo de la estadificación del paciente, este debe recibir tratamiento, aquellos con enfermedad unilateral cuando las tumoraciones son pequeñas son tratados con quimioterapia, mientras que los estados avanzados deben tratarse con enucleación del ojo afectado. Por otro lado, aquellos pacientes con enfermedad bilateral con tumores pequeños, deben ser tratados con quimioterapia asociada a terapias focales (crioterapia, fotocoagulación con láser, termoterapia), de no responder al tratamiento, se les debe aplicar radioterapia de haz externo, y finalmente si no hay mejoría deben ser tratados con enucleación.
- Para más detalles consulte el texto.

el grado de invasión retiniana y la probabilidad de éxito del tratamiento con radioterapia<sup>139,140</sup> (Cuadro 2). Dicha clasificación se creó en el auge de la radioterapia de haz externo (RHE) la cual se basó en la localización, tamaño y multifocalidad de los tumores<sup>141</sup>. Sin embargo, la invención de nuevas técnicas terapéuticas basadas en la capacidad de preservar el ojo con quimioterapia y tratamientos focales hizo de ella una herramienta limitada y poco útil<sup>142</sup>.

Recientemente, Chantada y cols. proponen el Sistema Internacional de Estadificación de Retinoblastoma (International Retinoblastoma Staging System – IRSS) donde se toman en cuenta todas las formas posibles de presentación, incluyendo la afectación extraocular y las características anatómicas que no son incluidas en la clasificación de RE (Cuadro 3)<sup>143</sup>.

Muchas opciones terapéuticas están disponibles y las indicaciones dependen de cada paciente. **(Cuadro 4)**. La mayoría de los niños con enfermedad unilateral presentan la enfermedad intraocular avanzada y suelen someterse a enucleación, mientras que aquellos con afectación de ambos ojos por lo general requieren terapia multimodal donde se incluyen la quimioterapia y las terapias focales<sup>147</sup>. Con respecto a la enucleación, consiste en la remoción del ojo

con un segmento del nervio óptico para su estudio, se indica en niños ubicados en el estadio V de la clasificación de R-E con retinoblastoma unilateral en etapa avanzada, en el ojo más afectado presente en la enfermedad bilateral que no responde a quimioterapia u otra terapia, cuando hay presencia de tumor en el globo ocular disfuncional, en invasión de la cámara anterior o de haber glaucoma por neovascularización<sup>148</sup>.

**Cuadro N°1. Manifestaciones clínicas más frecuentes del retinoblastoma en países desarrollados y en vías de desarrollo.**

País	Año	N° de pacientes	Leucocoria(%)	Estrabismo(%)	Proptosis(%)	Referencia
Estados Unidos	1998	1265	56,1	23,6	0,5	(74)
Egipto	2015	262	73,8	13,1	1,2	(80)
Australia	2007	142	73	23	-	(81)
Honduras	2007	59	54	7	8	(82)
Brasil	2016	140	73,6	20,7	2,9	(83)
Argentina	1999	95	81	14,3	-	(84)
Guatemala	2007	113	59,3	8,8	13,4	(85)
Perú	2013	220	56,36	-	10,45	(86)
México	2007	42	36	5	-	(87)
Chile	2008	41	51,2	24,4	4,9	(88)
Nepal	2005	43	29,7	-	40,4	(89)
Mali	2009	55	38,2	5,5	-	(90)
Nigeria	2006	20	62	-	85	(91)
Turquía	2006	141	82,3	9,9	7,8	(92)
Malasia	2009	105	61	-	22	(93)
India	2005	355	74,6	6,2	1,1	(94)
China	2011	470	73	12	-	(95)
Pakistán	2009	53	22,6	5,6	52,8	(96)
Irán	2009	105	64,8	28,2	1,1	(97)
Mongolia	2014	64	78,1	37,5	4,6	(98)

**Cuadro N°2. Clasificación de Reese-Ellsworth**

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

dp: diámetro pupilar, equivale a 1,5-1,75 mm.

Modificado de: Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Sastre-Garau X, Doz F. Retinoblastoma. EMC - Pediatría. 2004; 49(1): 1-9

**Cuadro N°3. Sistema Internacional de Estadificación de Retinoblastoma**

ESTADIO	CARACTERÍSTICA	PRONÓSTICO
0	Pacientes con tratamiento conservador	Muy favorable
I	Ojo enucleado, resección histológica completa	Favorable
II	Ojo enucleado, tumor microscópico residual	
III	Extensión regional: a. Afectación de los tejidos blandos orbitarios b. Extensión ganglionar preauricular o cervical	Dudoso
IV	Enfermedad metastásica: a. Metástasis hematogénas, sin afectación del SNC 1. Lesión única 2. Múltiples lesiones b. Metástasis del sistema nervioso central con o sin otra afectación locoregional o metastásica 1. Lesión prequiasmática 2. Masa en sistema nervioso central 3. Enfermedad leptomeníngea	Desfavorable
		Muy desfavorable

Tomado de: Chantada G, Doz F, Antoneli C, Grundy R, Stannard F, Dunkel I et al. A Proposal for an International Retinoblastoma Staging System. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:801–805.

**Cuadro N°4. Principales tratamientos del retinoblastoma.**

Tratamiento	Indicación	Número de procedimientos	Tasa de éxito	Complicaciones	Referencia
Enucleación	Retinoblastoma unilateral en etapa avanzada, en el ojo más afectado de la enfermedad bilateral el cual no responde a quimioterapia u otra terapia, invasión de la cámara anterior o glaucoma por neovascularización.	1 cirugía	Cuando un paciente presenta retinoblastoma intraocular, la enucleación primaria ofrece tasas de curación de 90- 95% .	Hemorragias intraoperatorias e infecciones.	Kim et Al <sup>144</sup>
Radioterapia de haz externo	Retinoblastoma bilateral que no mejora con quimioterapias y terapias locales.	Dosis de 45– 50 Gy fraccionada en terapias de 1.5-2 Gy	Tasas de control locales de 41- 56%, con tasas de supervivencia ocular mayor de 85%.	Catarata (38,1%), hemorragia vítrea (20,6%), glaucoma (4,8%) y retinopatía por radiación (1,6%)	Kim et Al <sup>145</sup>
Quimioterapia	Aplicado a tumores intraoculares bilaterales de gran tamaño y en enfermedad unilateral cuando son pequeños pero resistentes a otras terapias.	IVC: administrado por 6 ciclos, con 28 días de intermedio. IAC: administrado una vez al mes, con un total de tres ciclos.	IVC: Puede lograrse reducciones del 35% en el diámetro de la base del tumor y del 50% del grosor, después de los ciclos. IAC: se observan reducciones medias del 33% en la circunferencia de la base del tumor y del 46% en el grosor del tumor, a partir de la primera aplicación.	IVC: neurotoxicidad, nefrotoxicidad, ototoxicidad, hiponatremia y leucemia secundaria. IAC: edema o rojez periocular (28.5%), neutropenia (11.9%), disminución de la saturación de oxígeno durante la terapia (11.6%), broncoespasmo (10.9%), ptosis (5.6%), pérdida de las pestañas (4.8%), hemorragia vítrea (3.3%), eritema periocular (3%), corioretinopatía (2.8%), alergia al contraste (2.5%) y rash dermatológico (2.5%).	Yanik et Al <sup>146</sup>

**Cuadro N°5. Secuelas físicas de la terapéutica del retinoblastoma.**

TERAPÉUTICA	SECUELA
Cirugía	Enucleación unilateral o bilateral: retracción de párpados, hipoplasia de la órbita, asimetría facial <sup>177,178</sup>
Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quimioterapia intraarterial (Melfalan, Carboplatino y Topotecan)</li> <li>- Ptosis del párpado superior, limitación de la motilidad ocular, leve proptosis, atrofia óptica, desprendimiento de la retina, parálisis del tercer par craneal, hemorragia vítrea y retinopatía vascular que resulta en pérdida visual. <sup>179,180,181</sup>.</li> <li>- Quimioterapia intravenosa (ciclofosfamida, vincristina, etopósido)</li> <li>- Neuropatía motora y sensorial periférica, insuficiencia renal, hipoacusia, infertilidad, cáncer de vejiga urinaria y leucemia<sup>99,150</sup></li> </ul>
Radioterapia	Catarata, retinopatía, hemorragia del cuerpo vítreo, neuritis del nervio óptico, queratoconjuntivitis, iridociclitis, glaucoma, panofalmitis, xeroftalmia, hipoplasia de estructuras centrales de la cara, desarrollo de tumores cerebrales, sarcomas, osteosarcomas y otros tipos de cáncer. <sup>150,177,178</sup>

Otro procedimiento utilizado es la RHE, indicada en los infantes con retinoblastoma bilateral que han cumplido con las quimioterapias y terapias locales pero aun así continúan con la enfermedad activa o presentan recurrencia en un ojo<sup>149</sup>. Para la terapia incluye toda la zona alrededor del tumor incluyendo al menos 1 cm del nervio óptico, con una dosis que varía de 35-46 Gray (Gy)<sup>150,151</sup>. Por otra parte, la braquiterapia consiste en la colocación de un implante radioactivo en la esclera sobre la base del tumor el cual es de tamaño mediano <16 mm<sup>137</sup>. Los isótopos son el yodo<sup>125</sup> y rutenio<sup>106</sup> administrados a dosis de 40 - 45 Gy al ápice del tumor, utilizado como tratamiento en los pacientes con fracaso de la terapia inicial incluyendo la RHE, y excluyendo los tumores que afecten la mácula<sup>151</sup>.

Existen las llamadas terapias focales (crioterapia, fotocoagulación con láser, termoterapia), utilizadas para pequeños tumores, usualmente en pacientes con enfermedad bilateral y en combinación con quimioterapia<sup>152</sup>. La crioterapia es usada para tumores < 4 mm de diámetro ubicados en la parte anterior de la retina como terapia primaria o en conjunto con quimioterapia, basada en la aplicación de una sonda criogénica que induce rápidamente el congelamiento del tejido tumoral provocando daños en el endotelio vascular con trombosis secundaria e infarto<sup>142,153</sup>. Con respecto a la fotocoagulación con láser, se aplica láser de argón, diodo o arco de xenón para tumores de pequeño tamaño ubicados en la parte posterior que requiere 2 a 3 sesiones con intervalos mensuales, con el fin de impedir el riego sanguíneo del tumor al coagular la sangre<sup>154</sup>. Se encuentra contraindicada si hay invasión coroidea, siembra vítrea, compromiso de la fovea o disco óptico. Por último, la termoterapia consiste en la aplicación de calor directamente al tumor en forma de radiación infrarroja a una temperatura entre los 45-60°C y está indicada en retinoblastomas <3mm sin semillas vítreas o subretineales<sup>155,156</sup>.

Finalmente, la quimioterapia es el tipo de terapia utilizada de forma sistémica (intravenosa), quimioterapia periorcular o subtenoniana, quimioterapia intravítrea y quimioterapia intraarterial para reducir el tamaño de los tumores hasta ser adecuados para la aplicación de crioterapia, termoterapia y de

láser (quimiorreducción) para así evitar la RHE o la enucleación<sup>157</sup>. Es eficaz en enfermedades vítreas, subretinianas y la metástasis extraocular, aplicado a tumores intraoculares bilaterales de gran tamaño y en enfermedad unilateral cuando son pequeños pero resistentes a otras terapias<sup>158</sup>. La quimioterapia es muy eficaz para el grupo de la clasificación R-E del I-III mientras que su éxito es menor con ojos ubicados en el grupo IV o V de dicha clasificación<sup>159</sup>. El régimen común de quimioterapia consiste en carboplatina, etopósido y vincristina, los cuales son bien tolerados con efectos secundarios de mielosupresión, infecciones bacterianas invasivas, ototoxicidad y nefrotoxicidad poco frecuentes<sup>137</sup>. Con respecto a la quimioterapia intravenosa consiste en un régimen que involucra de 2 a 4 drogas mediante un catéter intravenoso, las clases de agentes utilizadas varían desde agentes de reticulación de ADN, alcaloides Vinca e inhibidores de ADN topoisomerasa 2 <sup>160</sup>. Está indicada como terapia inicial para la enfermedad bilateral avanzada con el fin de salvar ambos ojos, para prevenir metástasis, reducir la probabilidad de desarrollar pineoblastoma y riesgo de recurrencia<sup>161</sup>.

La búsqueda de la administración local de quimioterápicos tiene el propósito de mejorar la penetración intraocular de fármacos y al mismo tiempo minimizar la toxicidad sistémica<sup>162</sup>. En la quimioterapia intra-arterial (IAC) inicialmente se realiza una cateterización vía transfemoral hasta la arteria oftálmica, en la cual se aplica lentamente y de manera pulsátil carboplatino, melfalán o topotecan sin ocluir el vaso sanguíneo<sup>163</sup>. La mayoría de los pacientes reciben 3 sesiones mensuales siendo el agente más usado el melfalán. Generalmente la IAC es empleada para retinoblastoma unilateral, tumores recurrentes previo uso de quimioterapia sistémica o braquiterapia, semillas subretinianas recurrentes que implican al menos 2 cuadrantes y semillas vítreas recurrentes<sup>164</sup>.

**Manejo de la enfermedad extraocular:** incluye pacientes con enfermedad de la órbita y preauricular y pacientes con tumores ubicados en el margen quirúrgico del nervio óptico<sup>165</sup>. Suelen ser infantes con pronóstico muy pobre en términos de supervivencia, pueden beneficiarse con la combinación de la quimioterapia y RHE mientras que en aquellos

con metástasis a distancia, el basamento de su terapia es la quimioterapia a altas dosis y la RHE con el trasplante de células madre de médula ósea<sup>166</sup>. Estos individuos suelen tener un mal pronóstico cuando son tratados con regímenes de dosis convencionales de quimioterapia<sup>137</sup>.

En este sentido, Sethi y cols. realizaron un estudio donde 97 ojos fueron diagnosticados con retinoblastoma, de los cuales 36 ojos (37,1%) tenían diseminación extraocular. La estadificación utilizada fue de acuerdo al IRSS. Para los pacientes se siguió el protocolo recomendado de 12 ciclos de vincristina, etopósido y carboplatina con posterior enucleación luego de completar de 3 a 6 ciclos junto con radioterapia con adyuvante externa. Sin embargo, en el estudio no se encuentra información sobre la supervivencia a largo plazo de estos niños<sup>167</sup>.

### Pronóstico

La tasa de sobrevida de los pacientes con retinoblastoma varía en función de factores como la edad, el nivel de desarrollo del país, el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, la presencia de otros tumores primarios, la predisposición genética y los métodos de tratamiento.

Así, la mortalidad de estos pacientes durante los primeros 5 años de vida se debe fundamentalmente a la evolución natural del retinoblastoma, que puede terminar con el desarrollo de metástasis<sup>168</sup>. En edades más avanzadas, la tasa de mortalidad de los sobrevivientes gira en función del surgimiento de segundos tumores primarios (STP) asociados al retinoblastoma hereditario como es el caso del osteosarcoma, cuyo gen mutado comparte el mismo locus con el alelo mutado del gen RB1<sup>169</sup>. Estas neoplasias representan la principal causa de muerte de estos pacientes, quienes tienen una sobrevida del 75% a los 30 años del diagnóstico<sup>170</sup>.

Por su parte, los sobrevivientes a retinoblastoma unilateral somático, quienes poseen una sobrevida del 93% a los 30 años, no tienen un riesgo global mayor a desarrollar segundos tumores primarios al compararlos con la población general. No obstante, tanto los pacientes con retinoblastoma hereditario como somáticos tratados con radioterapia poseen un mayor riesgo a desarrollar cáncer de mama<sup>170-172</sup>.

En relación al tratamiento, estudios han demostrado que el riesgo de segundas neoplasias varía según el tipo de terapia empleada para curar al paciente, siendo aquellos tratados con radioterapia sin enucleación los que mayor riesgo tienen<sup>171,173</sup>, aunque algunos otros estudios sugieren que los tratados con quimioterapia, especialmente con agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa, pueden producir segundas neoplasias<sup>174</sup>.

Por otra parte, el nivel de desarrollo y cultural de un país influye en la supervivencia global del afectado debido a que, a mayor desarrollo, mayor es el nivel de instrucción de los padres y mejor es el acceso al sistema de salud, lo que se traduce en una mayor probabilidad de diagnóstico precoz; además, existen mejores opciones tanto para el diagnóstico

como para el tratamiento, lo que termina de favorecer la supervivencia de estos pacientes<sup>84,175</sup>.

Es de esperarse que la esperanza de vida del paciente esté directamente relacionada con el grado de evolución del retinoblastoma, teniendo peor pronóstico aquellos con mayor invasión y extensión tumoral<sup>140</sup>.

El Sistema Internacional de Estadificación de Retinoblastoma (International Retinoblastoma Staging System)<sup>143</sup> propuesto por Chantada y cols, fue previamente explicado. Esta clasificación se considera como una de las más pertinentes y con mayor valor en la práctica clínica debido a que agrupa a los pacientes con riesgo aumentado de afección extraocular y considera todos los factores patológicos de pronóstico inequívocos<sup>176</sup>.

Ahora bien, los pacientes sobrevivientes de retinoblastoma pueden padecer secuelas físicas y/o psicológicas que pueden comprometer en menor o mayor medida su desarrollo personal, social y profesional. En este marco, las secuelas físicas más significativas son las derivadas de la terapéutica quirúrgica, quimioterapia y de la radioterapia (Cuadro 5)<sup>177-181</sup>, y son precisamente estas complicaciones las que conducen al desarrollo de problemas psicológicos y familiares pues la alta carga de ansiedad y angustia por su aspecto físico, por la pérdida de la visión, el temor a las recaídas, la muerte y de transmitir la enfermedad a sus hijos, confina a los sobrevivientes de retinoblastoma a mantener una vida solitaria y sin hijos, y aquellos que se han casado tienden a tener mayor probabilidad de divorcio<sup>177,182</sup>.

En resumen, el pronóstico vital de los pacientes con retinoblastoma es excelente cuando se diagnostica precozmente y se emplean métodos de tratamientos adecuados, llegando a alcanzar una supervivencia del 90%<sup>183</sup> en aquellos en estadio 0, I y II del IRSS, mientras que los que poseen afectación extraocular y/o segundas neoplasias la sobrevida puede llegar a disminuir hasta en un 50%<sup>170</sup>. De la misma forma, la conservación del globo ocular y el mínimo detrimento de la agudeza visual se logran mediante el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.

### Conclusiones

En los últimos años, la evolución en las diferentes directrices que engloban al retinoblastoma, tanto los aspectos moleculares, como los clínicos, diagnósticos y terapéuticos, han buscado acoplarse de manera integral con el solo objetivo de brindarle un mejor manejo y evaluación al paciente afectado. La identificación de la célula de origen del retinoblastoma, el cómo esto se traduce a la posible naturaleza del tumor, y a partir de dichas características determinar qué hallazgos clínicos y diagnósticos se pueden encontrar, para finalmente evaluar cuál es el mejor manejo terapéutico, es uno de los enfoques que en la actualidad está siendo impulsado por la

comunidad científica, que busca que un equipo multidisciplinario compuesto por oftalmólogos, oncólogos, enfermeros, patólogos y farmacéutas se aproxime al paciente desde una perspectiva molecular a la clínica.

A pesar de los múltiples avances en todos sus aspectos, el retinoblastoma sigue representando uno de los más grandes desafíos en el campo de la oftalmología. Nuevos enfoques en el ámbito molecular, como el origen de nuevas mutaciones y el auge de la epigenética como posible nuevo blanco terapéutico, aunque para esto se necesitan más estudios que permitan dilucidar cómo los diferentes mecanismos propuestos podrían contribuir en el tratamiento. Por otro lado, se ha observado una clara evolución en cuanto a la concienciación de la enfermedad en países en vías de desarrollo, impulsada principalmente por los diversos estudios epidemiológicos que describen manifestaciones clínicas con un peor pronóstico en dichos países. Uno de los elementos más importantes en la supervivencia del retinoblastoma es un diagnóstico precoz, que generalmente está basado en múltiples técnicas de exploración. En este sentido, nuevas perspectivas diagnósticas han sido descritas en las últimas décadas, tanto para la enfermedad intraocular a través de las diversas técnicas de imagen, como para la enfermedad extraocular a través de nuevos marcadores como el CRX, y más recientemente la aplicación del diagnóstico preimplantacional en familias con predisposición genética que busca asegurar una descendencia sana. Finalmente, gran variedad de avances en la terapéutica han establecido que la quimiorreducción, seguida por la consolidación focal adyuvante, en combinación con la detección temprana, han contribuido al aumento de la supervivencia global y a una disminución sustancial de la morbilidad.

## Referencias

- 1.- Rodríguez M, Prado M, Salcedo M. Perspectivas en la genómica del retinoblastoma: Implicaciones del gen supresor de tumor RB1. *Revista de Investigación Clínica* 2005; 57(4):572-581.
- 2.- Broaddus E, Topham A, Singh A. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *British Journal of Ophthalmology*. 2008; 93(1):21-23.
- 3.- Dimaras H, Kimani K, Dimba E, Gronsdahl P, White A, Chan H y cols. Retinoblastoma. *The Lancet*. 2012; 379(9824):1436-1446.
- 4.- Knudson A. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1971; 68(4):820-823.
- 5.- Wong J, Tucker M, Kleinerman R, Devesa S. Retinoblastoma Incidence Patterns in the US Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(4):478.
- 6.- MacCarthy A, Draper G, Steliarova-Foucher E, Kingston J. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978–1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*. 2006;42(13):2092-2102.
- 7.- Rodríguez-Galindo C, Orbach D, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(1):201-223.
- 8.- Yun J, Li Y, Xu C-T, Pan B-R. Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma. *International Journal of Ophthalmology*. 2011;4(1):103-109.
- 9.- Krishna S, Yu G, Finger P. The Effect of Race on the Incidence of Retinoblastoma. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 2009;46(5):288-29
- 10.- Naseripour M. "Retinoblastoma survival disparity": The expanding horizon in developing countries. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2012;26(2):157-161.
- 11.- Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, Ma Z, Furmanchuk A, Antoneli C y cols. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socio-economic and health-related indicators. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;94(11):1432-1436.
- 12.- Gallie B, Zhao J, Vandezande K, White A, Chan H. Global issues and opportunities for optimized retinoblastoma care. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007;49(S7):1083-1090.
- 13.- Truong B, Green A, Friedrich P, Ribeiro K, Rodríguez-Galindo C. Ethnic, Racial, and Socioeconomic Disparities in Retinoblastoma. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(12):1096.
- 14.- Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *British Journal of Ophthalmology*. 2009;93(9):1129-1131.
- 15.- Leal-Leal C. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *British Journal of Ophthalmology*. 2004;88(8):1074-1077.
- 16.- Moreno F, Sinaki B, Fandiño A, Dussel V, Orellana L, Chantada G. A population-based study of retinoblastoma incidence and survival in Argentine children. *Pediatric Blood & Cancer*. 2014;61(9):1610-1615.
- 17.- Selistre S, Maestri M, Santos-Silva P, Schüller-Faccini L, Guimaraes L, Giacomazzi J y cols. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil. *BMC Pediatrics*. 2016;16(1).
- 18.- Albert D. Historic Review of Retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1987;94(6):654-662.
- 19.- Abramson D. Retinoblastoma in the 20th Century: Past Success and Future Challenges The Weisenfeld Lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(8):2684.
- 20.- Gallie B, Campbell C, Devlin H, Duckett A, Squire J. Developmental basis of retinal-specific induction of cancer by RB mutation. *Cancer Res*. 1999;59:1731s–1735s.
- 21.- Xu X, Fang Y, Lee T, Forrest D, Gregory-Evans C, Almeida D y cols. Retinoblastoma Has Properties of a Cone Precursor Tumor and Depends Upon Cone-Specific MDM2 Signaling. *Cell*. 2009;137(6):1018-1031.
- 22.- Glubrecht D, Kim J, Russell L, Bamforth J, Godbout R. Differential CRX and OTX2 expression in human retina and retinoblastoma. *Journal of Neurochemistry*. 2009;111(1):250-263.
- 23.- Santagata S, Maire C, Idbaih A, Geffers L, Correll M, Holton K y cols. CRX Is a Diagnostic Marker of Retinal and Pineal Lineage Tumors. *PLoS ONE*. 2009;4(11):e7932.
- 24.- Li J, Di C, Jing J, Di Q, Nakhla J, Adamson D. OTX2 is a therapeutic target for retinoblastoma and may function as a common factor between C-MYC, CRX, and phosphorylated RB pathways. *International Journal of Oncology*. 2015;
- 25.- Shields C, Shields J, Baez K, Cater J, de Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer*. 1994;73(3):692-698.
- 26.- Chévez-Barrios P, Hurwitz M, Louie K, Marcus K, Holcombe V, Schafer P y cols. Metastatic and Nonmetastatic Models of Retinoblastoma. *The American Journal of Pathology*. 2000;157(4):1405-1412.
- 27.- Chen X, Wang J, Cao Z, Hosaka K, Jensen L, Yang H y cols. Invasiveness and metastasis of retinoblastoma in an orthotopic zebrafish tumor model. *Scientific Reports*. 2015;5:10351.
- 28.- Shields C, Shields J, Baez K, Cater J, De Potter P. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *British Journal of Ophthalmology*. 1993;77(9):544-548.
- 29.- Bosaleh A, Sampor C, Solernou V, Fandiño A, Domínguez J, de Dávila M y cols. Outcome of Children with Retinoblastoma and Isolated Choroidal Invasion. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(6).
- 30.- Khosravi A, Shahrazi S, Shahjahani M, Saki N. The bone marrow metastasis niche in retinoblastoma. *Cellular Oncology*. 2015;38(4):253-263.

- 31.- Lim SKaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development*. 2013;140(15):3079-3093.
- 32.- Harbour J. Retinoblastoma: Clinical and Molecular Perspectives. *The Molecular Basis of Human Cancer*. 2016:355-361.
- 33.- Bertoli C, Skotheim J, de Bruin R. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2013;14(8):518-528.
- 34.- Goodrich D, Wang N, Qian Y, Lee E, Lee W. The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. 2017.
- 35.- Vermeulen K, Van Bockstaele D, Berneman Z. The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Proliferation*. 2003;36(3):131-149.
- 36.- Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(3):153-166.
- 37.- Williams G, Stoeber K. The cell cycle and cancer. *The Journal of Pathology*. 2011;226(2):352-364.
- 38.- Manning A, Longworth M, Dyson N. Loss of pRB causes centromere dysfunction and chromosomal instability. *Genes & Development*. 2010;24(13):1364-1376.
- 39.- Hernando E, Nahlé Z, Juan G, Díaz-Rodríguez E, Alaminos M, Hemann M y cols. Rb inactivation promotes genomic instability by uncoupling cell cycle progression from mitotic control. *Nature*. 2004;430(7001):797-802.
- 40.- Knudson A. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2001;1(2):157-162.
- 41.- Corson T, Gallie B. One hit, two hits, three hits, more? Genomic changes in the development of retinoblastoma. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2007;46(7):617-634.
- 42.- Burkhardt D, Sage J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(9):671-682.
- 43.- Poulaki V, Mukai S. Retinoblastoma: Genetics and Pathology. *International Ophthalmology Clinics*. 2009;49(1):155-164.
- 44.- Lohmann DR, Brandt B, Höpping W, Passarge E, Horsthemke B. 1996. Spectrum of RB1 germ-line mutations in hereditary retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 58:940-949.
- 45.- Ali M, Parsam V, Honavar S, Kannabiran C, Vemuganti G, Reddy V. RB1 gene mutations in retinoblastoma and its clinical correlation. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2010;24(4):119-123.
- 46.- Dommering C, Mol B, Moll A, Burton M, Cloos J, Dorsman J y cols. RB1 mutation spectrum in a comprehensive nationwide cohort of retinoblastoma patients. *Journal of Medical Genetics*. 2014;51(6):366-374.
- 47.- Soto A, Sonnenschein C. One hundred years of somatic mutation theory of carcinogenesis: Is it time to switch?. *BioEssays*. 2013;36(1):118-120.
- 48.- Huckfeldt R, Wiegand T, D'Amico D, Mukai S. Retinoblastoma in Older Children: Incidence, Clinical Features, Histopathology, And Genotype Analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011;52(14):2468.
- 49.- Sheck L, Ng Y, Watson M, Vincent A. Clinical Findings and Molecular Diagnosis of Retinoblastoma in Older Children. *Ophthalmic Genetics*. 2013;34(4):238-242.
- 50.- Lohmann D. Retinoblastoma. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010;685:220-227.
- 51.- De Jong M, Kors W, de Graaf P, Castelijns J, Kivelä T, Moll A. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1157-1167.
- 52.- Valverde J, Alonso J, Palacios I, Pestaña Á. RB1 gene mutation up-date, a meta-analysis based on 932 reported mutations available in a searchable database. *BMC Genetics*. 2005;6(1):53.
- 53.- Thériault B, Dimaras H, Gallie B, Corson T. The genomic landscape of retinoblastoma: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2013;42(1):33-52.
- 54.- Bosch D, Pache M, Simon R, Schraml P, Glatz K, Mirlacher M y cols. Expression and amplification of therapeutic target genes in retinoblastoma. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004;243(2):156-162.
- 55.- Felsher D. Role of MYCN in retinoblastoma. *The Lancet Oncology*. 2013;14(4):270-271.
- 56.- Rushlow D, Mol B, Kennett J, Yee S, Pajovic S, Thériault B y cols. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *The Lancet Oncology*. 2013;14(4):327-334.
- 57.- Wood A, Savage D, Antman K. Imatinib Mesylate — A New Oral Targeted Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(9):683-693.
- 58.- De Moura L, Marshall J, Di Cesare S, Fernandes B, Anteck E, Burnier M. The effect of imatinib mesylate on the proliferation, invasive ability, and radio-sensitivity of retinoblastoma cell lines. *Eye*. 2012;27(1):92-99.
- 59.- Barry R, de Moura L, Marshall J, Fernandes B, Orellana M, Anteck E y cols. Expression of C-kit in retinoblastoma: a potential therapeutic target. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(11):1532-1536.
- 60.- Youssef N, Said A. Immunohistochemical expression of CD117 and vascular endothelial growth factor in retinoblastoma: possible targets of new therapies. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014;7(9):5725-5737
- 61.- Bourgo R, Siddiqui H, Fox S, Solomon D, Sansam C, Yaniv M y cols. SWI/SNF Deficiency Results in Aberrant Chromatin Organization, Mitotic Failure, and Diminished Proliferative Capacity. *Molecular Biology of the Cell*. 2009;20(14):3192-3199.
- 62.- Murphree A, Triche T. An epigenomic mechanism in retinoblastoma: the end of the story?. *Genome Medicine*. 2012;4(2):15.
- 63.- Wen H, Andrejka L, Ashton J, Karess R, Lipsick J. Epigenetic regulation of gene expression by Drosophila Myb and E2F2-RBF via the Myb-MuvB/dREAM complex. *Genes & Development*. 2008;22(5):601-614.
- 64.- Roth MChen W. Sorting out functions of sirtuins in cancer. *Oncogene*. 2013;33(13):1609-1620.
- 65.- Orellana M, Quezada C, Maloney S, Anteck E, Balazsi M, Burnier Jr. M. Expression of SIRT2 and SIRT6 in Retinoblastoma. *Ophthalmic Research*. 2015;53(2):100-108.
- 66.- Zhang J, Benavente C, McEvoy J, Flores-Otero J, Ding L, Chen X y cols. A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature*. 2012;481(7381):329-334.
- 67.- Balmer A, Munier F: Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. *Clinical Ophthalmology*. 2007;1(4):431-439.
- 68.- Kiss S, Leiderman Y, Mukai S. Diagnosis, Classification, and Treatment of Retinoblastoma. *International Ophthalmology Clinics*. 2008;48(2):135-147.
- 69.- Nawaiseh I, Al-hussaini M, Alhamwi A, Meyar M, Sultan I, Alrawashdeh K y cols. The impact of growth patterns of retinoblastoma (endophytic, exophytic, and mixed patterns). *Turkish Journal of Pathology*. 2015;31(1):45-50.
- 70.- Palazzi M, Abramson D, Ellsworth R. Endophytic vs exophytic unilateral retinoblastoma: is there any real difference?. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1990;27(5):255-258.
- 71.- Traine P, Schedler K, Rodrigues E. Clinical Presentation and Genetic Paradigm of Diffuse Infiltrating Retinoblastoma: A Review. *Ocular Oncology and Pathology*. 2015;2(3):128-132.
- 72.- Singh G, Daniels A. Disparities in Retinoblastoma Presentation, Treatment, and Outcomes in Developed and Less-Developed Countries. *Seminars in Ophthalmology*. 2016;31(4):310-316.
- 73.- Reddy S, Anusya S. Clinical presentation of retinoblastoma in Malaysia: a review of 64 patients. *International Journal of Ophthalmology*. 2010;3(1):64-68.
- 74.- Abramson D, Frank C, Susman M, Whalen M, Dunkel I, Boyd N. Presenting signs of retinoblastoma. *The Journal of Pediatrics*. 1998;132(3):505-508.

- 75.- Rivas-Perea P, Baker E, Hamerly G, Shaw B. Detection of leukocoria using a soft fusion of expert classifiers under non-clinical settings. *BMC Ophthalmology*. 2014;14(1).
- 76.- Balancini B, Pordel de Peralta G, Galeano M. Leucocorias: retinoblastoma y sus diagnósticos diferenciales. *Revista Argentina de Radiología*. 2005;69(4):287-295.
- 77.- Helveston E. Understanding, detecting, and managing strabismus. *Community Eye Health*. 2010;23(72):12-14.
- 78.- Butros L, Abramson D, Dunkel I. Delayed Diagnosis of Retinoblastoma: Analysis of Degree, Cause, and Potential Consequences. *Pediatrics*. 2002;109(3):e45-e45.
- 79.- Bowman R, Mafwiri M, Luthert P, Luande J, Wood M. Outcome of retinoblastoma in east Africa. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008;50(1):160-162.
- 80.- Zomor H, Nour R, Alieldin A, Taha H, Montasr M, Moussa E et al. Clinical presentation of intraocular retinoblastoma; 5-year hospital-based registry in Egypt. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2015;27(4):195-203.
- 81.- Berman E, Donaldson C, Giblin M, Martin F. Outcomes in retinoblastoma, 1974-2005: The Children's Hospital, Westmead. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2007;35(1):5-12.
- 82.- Leander C, Fu L, Peña A, Howard S, Rodriguez-Galindo C, Wilimas J y cols. Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007;49(6):817-819.
- 83.- Selistre S, Maestri M, Santos-Silva P, Schüler-Faccini L, Guimarães L, Giacomazzi J et al. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil. *BMC Pediatrics*. 2016;16(1):48.
- 84.- Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, Urrutia L, Schwartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child*. 1999;80:171-174.
- 85.- Zimmermann M. Características clínicas y epidemiológicas del retinoblastoma en Guatemala. *Revista Mexicana de oftalmología*. 2007;81(5):267-271.
- 86.- Milton W. Aspectos clínicos y sobrevida de los pacientes con retinoblastoma atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas: Enero 2001 - agosto 2007. *Acta Médica Peruana*. 2013;30(4):69-73.
- 87.- Pérez J, Arroyo E, Ayon A, Acevedo P. Características clínicas y tratamiento del retinoblastoma. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2007;81(1):21-24.
- 88.- López J. Retinoblastoma en pediatría, experiencia en un hospital pediátrico. *Revista Chilena de pediatría*. 2008;79(6):614-622.
- 89.- Badhu B, Sah S, Thakur S, Dulal S, Kumar S, Sood A y cols. Clinical presentation of retinoblastoma in Eastern Nepal. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2005;33(4):386-389.
- 90.- Boubacar T, Fatou S, Fousseyni T, Mariam S, Fatoumata D, Toumani S y cols. A 30-month prospective study on the treatment of retinoblastoma in the Gabriel Toure Teaching Hospital, Bamako, Mali. *British Journal of Ophthalmology*. 2009;94(4):467-469.
- 91.- Owwoeye J, Afolayan E, Ademola-Popoola D. Retinoblastoma - a clinico - pathological study in Ilorin, Nigeria. *African Journal of Health Sciences*. 2006;13(1-2):117-123.
- 92.- Ozkan A, Pazarli H, Celkan T, Karaman S, Apak H y cols. Retinoblastoma in Turkey: survival and clinical characteristics 1981-2004. *Pediatrics International*. 2006;48(4):369-373.
- 93.- Menon B, Alagaratnam J, Juraida E, Mohamed M, Ibrahim H, Naing N. Late presentation of retinoblastoma in Malaysia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009;52(2):215-217.
- 94.- Shanmugam M, Biswas J, Gopal L, Sharma T, Nizamuddin S. The clinical spectrum and treatment outcome of retinoblastoma in Indian children. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2005;42(2):75-81.
- 95.- Zhao J, Li S, Shi J, Wang N. Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95(10):1372-1375.
- 96.- Ray P, y cols. Too late presentation of 53 patients with retinoblastoma: A big challenge. *International Journal of Ophthalmology*. 2009;9(2):227-230.
- 97.- Naseripour M, Nazari H, Bakhtiari P, Modarres-zadeh M, Vosough P, Ausari M. Retinoblastoma in Iran: outcomes in terms of patients' survival and globe survival. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;93(1):28-32.
- 98.- Chuluunbat T, Jamiyanjav B, Munkhuu B, Bazarsad U, Molom A, Kao L y cols. Retinoblastoma in Mongolia: Clinical characteristics and survival from 1987 to 2014. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2016;6(2):79-84.
- 99.- Jenkinson H. Retinoblastoma: diagnosis and management—the UK perspective. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100(11):1070-1075.
- 100.- Quélin C, Bendavid C, Dubourg C, de la Rochebrochard C, Lucas J, Henry C y cols. Twelve new patients with 13q deletion syndrome: Genotype-phenotype analyses in progress. *European Journal of Medical Genetics*. 2009;52(1):41-46.
- 101.- Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Desjardins L, Turleau C, Doz F. Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. *Clinical Genetics*. 1999;55(6):478-482.
- 102.- Canzano J, Handa J. Utility of Pupillary Dilation for Detecting Leukocoria in Patients with Retinoblastoma. *Pediatrics*. 1999;104(4):e44-e44.
- 103.- Aironi V, Gandage S. Pictorial essay: B-scan ultrasonography in ocular abnormalities. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2009;19(2):109.
- 104.- De Graaf P, Görcke S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P y cols. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatric Radiology*. 2012;42: 2-14.
- 105.- Khurana A, Eisenhut C, Wan W, Ebrahimi K, Patel C y cols. Comparison of the diagnostic value of MR imaging and ophthalmoscopy for the staging of retinoblastoma. *European Radiology*. 2012;23(5):1271-1280.
- 106.- Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2006;25(38):5341-5349.
- 107.- Rodjan F, de Graaf P, van der Valk P, Hadjistilianou T, Cerase A y cols. Detection of calcifications in retinoblastoma using gradient-echo MR imaging sequences: comparative study between in vivo MR imaging and ex vivo high-resolution CT. *American Journal of Neuroradiology*. 2015; 36 (2): 355-60.
- 108.- Kutanzi K, Lumen A, Koturbash I, Miousse I. Pediatric Exposures to Ionizing Radiation: Carcinogenic Considerations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(12):1057.
- 109.- Brisse H, Guesmi M, Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A, Lumbroso-Le Rouic L y cols. Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison. *Pediatric Radiology*. 2007;37(7):649-656.
- 110.- Leahey A, Feygin T. Retinoblastoma: Advanced Imaging, Clinical Approach. *Journal of Pediatric Neuroradiology*. 2016;04(04):082-096.
- 111.- Shields C, Mashayekhi A, Au A, Czyn C, Leahey A, Meadows A y cols. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2276-2280.
- 112.- Kim J, Ngai L, Sadda S, Murakami Y, Lee D, Murphree A. Retcam fluorescein angiography findings in eyes with advanced retinoblastoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(12):1666-1671.
- 113.- Shehata H, Abou Ghalia A, Elsayed E, Ahmed Said A, Mahmoud S. Clinical significance of high levels of survivin and transforming growth factor beta-1 proteins in aqueous humor and serum of retinoblastoma patients. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2016;20(5):444.e1-444.e9.
- 114.- Karcioğlu Z. Fine needle aspiration biopsy (fnab) for retinoblastoma. *Retina*. 2002;22(6):707-710.
- 115.- Torbidoni A, Laurent V, Sampor C, Ottaviani D, Vazquez V, Gabri M y cols. Association of Cone-Rod Homeobox Transcription Factor Messenger RNA With Pediatric Metastatic Retinoblastoma. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(7):805.

- 116.- Laurent VE, Torbidoni AV, Sampor C, Ottaviani D, Vazquez V y cols. Minimal Disseminated Disease in Nonmetastatic Retinoblastoma with High-Risk Pathologic Features and Association with Disease-Free Survival. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(12):1374-1379.
- 117.- Shields C, Schoenberg E, Kocher K, Shukla S, Kaliki S, Shields J. Lesions Simulating Retinoblastoma (Pseudoretinoblastoma) in 604 Cases. *Ophthalmology.* 2013;120(2):311-316.
- 118.- Helm B. Exploring the Genetic Counselor's Role in Facilitating Meaning-Making: Rare Disease Diagnoses. *Journal of Genetic Counseling.* 2015;24(2):205-212
- 119.- Meiser B, Irle J, Lobb E, Barlow-Stewart K. Assessment of the Content and Process of Genetic Counseling: A Critical Review of Empirical Studies. *Journal of Genetic Counseling.* 2008;17(5):434-451.
- 120.- Simpson J. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) for Heritable Neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* 2005;2005(34):87-90.
- 121.- Lu L, Lv B, Huang K, Xue Z, Zhu X, Fan G. Recent advances in preimplantation genetic diagnosis and screening. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2016;33(9):1129-1134.
- 122.- Berger V, Baker V. Preimplantation Diagnosis for Single Gene Disorders. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2014;32(02):107-113.
- 123.- Simpson J. Preimplantation genetic diagnosis at 20 years. *Prenatal Diagnosis.* 2010;30(7):682-695.
- 124.- Geraedts J, De Wert G. Preimplantation genetic diagnosis. *Clinical Genetics.* 2009;76(4):315-325.
- 125.- Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, Cholst I, Veeck L, Abramson D. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn. 2004.
- 126.- Toi A, Sutherland J, Gallie B, Gardiner J, Sermer M. Evaluation of the fetus at risk for retinoblastoma: what is the role of prenatal ultrasound?. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2003;29(5):S137.
- 127.- Paquette L, Miller D, Jackson H, Lee T, Randolph L, Murphree A y cols. In Utero Detection of Retinoblastoma with Fetal Magnetic Resonance and Ultrasound: Initial Experience. *American Journal of Perinatology Reports.* 2012;02(01):055-062.
- 128.- Gombos D. Retinoblastoma in the perinatal and neonatal child. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2012;17(4):239-242.
- 129.- Shahhosseini Z, Arabi H, Salehi A, Hamzehgardeshi Z. Factors Affecting Improved Prenatal Screening: A Narrative Review. *Global Journal of Health Science.* 2015;8(5):160.
- 130.- Shahbazian N, Barati M, Arian P, Saadati N. Comparison of Complications of Chorionic Villus Sampling and Amniocentesis. *International Journal of Fertility & Sterility.* 2012;5(4):241-244.
- 131.- Stergiotou I, Borobio V, Bennisar M, Gonc e A, Mula R, Nuruddin M y cols. Transcervical chorionic villus sampling: a practical guide. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2015;29(8):1244-1251.
- 132.- Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-Related Complications of Amniocentesis and Chorionic Villous Sampling. *Obstetrics & Gynecology.* 2007;110(3):687-694.
- 133.- Alfirevic Z, Mujezinovic F, Sundberg K. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003;.
- 134.- Lau CS, Choy KW, Fan DS, Yu CB, Wong CY y cols. Prenatal screening for retinoblastoma in Hong Kong. *Hong Kong Medical Journal.* 2008;14(5):391-394.
- 135.- Onadim ZO, Mitchell CD, Rutland PC, y cols. Application of intragenic DNA probes in prenatal screening for retinoblastoma gene carriers in the United Kingdom. *Archives of Disease in Childhood.* 1990;65(7 Spec No):651-656.
- 136.- Kumar A, Mouluk N, Mishra R, Kumar D. Causes, outcome and prevention of abandonment in retinoblastoma in India. *Pediatric Blood & Cancer.* 2013;60(5):771-775.
- 137.- Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse E, Plon S, Hurwitz R. Retinoblastoma: Review of Current Management. *The Oncologist.* 2007;12(10):1237-1246.
- 138.- Shields C, Shields J. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2006;17(3):228-234.
- 139.- Ellsworth RM. Retinoblastoma. *Mod Probl Ophthalmol* 1977; 18: 94-100.
- 140.- Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Sastre-Garau X, Doz F. Retinoblastoma. *EMC - P diatrie.* 2004; 49(1):1-9
- 141.- Temming P, Lohmann D, Bornfeld N, Sauerwein W, Goericke S, Eggert A. Current Concepts for Diagnosis and Treatment of Retinoblastoma in Germany: Aiming for Safe Tumor Control and Vision Preservation. *Klinische P diatrie.* 2012;224(06):339-347.
- 142.- Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F. Actualit s du r tinoblastome. *Archives de P diatrie.* 2016;23(1):112-116.
- 143.- Chantada G, Doz F, Antoneli C, Grundy R, Stannard F, Dunkel I y cols. A Proposal for an International Retinoblastoma Staging System. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:801-805.
- 144.- Kim J, Kathalia V, Dunkel I, Wong R, Riedel E, Abramson D. Orbital recurrence of retinoblastoma following enucleation. *British Journal of Ophthalmology.* 2008;93(4):463-467.
- 145.- Kim J, Park Y. Treatment of Retinoblastoma: The Role of External Beam Radiotherapy. *Yonsei Medical Journal.* 2015;56(6):1478.
- 146.- Yanik  , G nd z K, Yavuz K, Ta yıldız N,  nal E. Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. *T rk Oftalmoloji Dergisi.* 2015;45(6):259-267.
- 147.- Mallapatna A, Sutherland J, Gallie B, Chan H, H on E. Management and outcome of unilateral retinoblastoma. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2009;13(6):546-550.
- 148.- Parulekar M. Retinoblastoma — Current treatment and future direction. *Early Human Development.* 2010;86(10):619-625.
- 149.- Abramson DH, Ellsworth RM. The surgical management of retinoblastoma. *Ophthalmic Surg* 1980;11:596-598.
- 150.- Mendoza PR, Grossniklaus HE. Therapeutic options for retinoblastoma. *Cancer Control.* 2016;23(2):99-109.
- 151.- Rodriguez-Galindo C, Chantada G, Haik B, Wilson M. Treatment of retinoblastoma: Current status and future perspectives. *Current Treatment Options in Neurology.* 2007;9(4):294-307.
- 152.- Hamel P, Heon E, Gallie B, Budning A. Focal therapy in the management of retinoblastoma: When to start and when to stop. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2000;4(6):334-337.
- 153.- Chawla B, Jain A, Seth R, Azad R, Mohan V, Pushker N et al. Clinical outcome and regression patterns of retinoblastoma treated with systemic chemoreduction and focal therapy: A prospective study. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2016;64(7):524.
- 154.- Rangel-Charque o, M., Ordaz-Favila, J. and J arez-Echenique, J. Salvamento ocular en retinoblastoma. *Rev Mex Oftalmol.* 2014; 78(3), pp.111-117
- 155.- Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2013;61(9):479.
- 156.- Bhavsar D, Subramanian K, Sethuraman S, Krishnan U. Management of retinoblastoma: opportunities and challenges. *Drug Delivery.* 2015;:1-9
- 157.- Shields C, Kaliki S, Al-Dahmash S, Rojanaporn D, Leahey A, Griffin G y cols. Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. *Retina.* 2013;33(10):2103-2109.
- 158.- Gombos D. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age. *British Journal of Ophthalmology.* 2002;86(1):80-83.
- 159.- Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, y cols. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced

- retinoblastoma. *Clinical Ophthalmology* (Auckland, NZ). 2011;5:171-176.
- 160.- Shields CL, Lally SE, Leahey AM, y cols. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2014;25(5):374-385
- 161.- Sullivan EM, Wilson MW, Billups CA, y cols. Pathologic risk-based adjuvant chemotherapy for unilateral retinoblastoma following enucleation. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2014;36(6):e335-340.
- 162.- Rojanaporn D, Kaliki S, Bianciotto C, Iturralde J, Say E, Shields C. Intravenous Chemoreduction or Intra-arterial Chemotherapy for Cavitory Retinoblastoma: long-term results. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(5):585-590.
- 163.- Shields C, Shields J. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2010;21(3):203-212.
- 164.- Wyse E, Handa J, Friedman A, Pearl M. A review of the literature for intra-arterial chemotherapy used to treat retinoblastoma. *Pediatric Radiology*. 2016;46(9):1223-1233.
- 165.- Chantada G, Fandiño A, Schwartzman E, Raslawski E, Schaiquevich P, Manzitti J. Impact of chemoreduction for conservative therapy for retinoblastoma in Argentina. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;61(5):821-826.
- 166.- McDaid C, Hartley S, Bagnall A, Ritchie G, Light K, Riemsma R. Systematic review of effectiveness of different treatments for childhood retinoblastoma. *Health Technology Assessment*. 2005;9(48).
- 167.- Sumita S, Neelam P, Seema K, Mridula M, Sameer B, Saurbhi K y cols. Extraocular retinoblastoma in Indian children: clinical, imaging and histopathological features. *International Journal of Ophthalmology*. 2013;6(4):481-486.
- 168.- Gündüz K, Müftüoğlu O, Günalp I, Ünal E, Taçyıldız N. Metastatic Retinoblastoma: Clinical Features, Treatment, and Prognosis. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1558-1566.
- 169.- Temming P, Arendt M, Viehmann A, Eisele L, Le Guin C, Sch'undeln M y cols. How Eye-Preserving Therapy Affects Long-Term Overall Survival in Heritable Retinoblastoma Survivors. *J Clin Oncol* 2016; 34:1-6.
- 170.- Shinohara E, DeWees T, Perkins S. Subsequent Malignancies and Their Effect on Survival in Patients With Retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:116-119.
- 171.- Kleinerman R, Tucker M, Tarone R, Abramson D, Seddon J, Stovall M, Li F, Fraumeni J. Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of Retinoblastoma: An Extended Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2272-2279.
- 172.- Little M, Schaeffer M, Reulen R, Abramson D, Stovall M, Weathers R, Vathaire F, Diallo I, Seddon J, Hawkins M, Tucker M, Kleinerman R. Breast cancer risk after radiotherapy for heritable and non-heritable retinoblastoma: a US-UK study. *British Journal of Cancer*. 2014;110: 2623-2632.
- 173.- Kmietowicz Z. Retinoblastoma survivors face raised risk of serious health problems, study finds. *BMJ*. 2016;352:i126.
- 174.- Wong J, Morton L, Tucker M, Abramson D, Seddon J, Sampson J, Kleinerman R. Risk of Subsequent Malignant Neoplasms in Long-Term Hereditary Retinoblastoma Survivors After Chemotherapy and Radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3284-3290
- 175.- Künkele A, Wilm J, Holdt M, Lohmann D, Bornfeld N, Eggert A y cols. Neo-adjuvant/adjuvant treatment of high-risk retinoblastoma: a report from the German Retinoblastoma Referral Centre. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(7):949-953.
- 176.- Chantada G, Sampor C, Bosaleh A, Solernou V, Fandiño A, De Dávila M. Comparison of Staging Systems for Extraocular Retinoblastoma Analysis of 533 Patients. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(9):1127-1134.
- 177.- Schwartz L. Información sobre las secuelas y futuros riesgos para los sobrevivientes de retinoblastoma. *MEDICINA* (Buenos Aires). 2005; 65(2):159-162
- 178.- Fernández L, Sgroi M, Fandiño A, Sampor C, Esquivel Y, Chantada G. Evaluación de secuelas visuales y cosméticas del tratamiento conservador con terapia radiante externa en pacientes con retinoblastoma bilateral en el Hospital de Pediatría Garrahan. *Medicina Infantil*. 2015; 22(2):88-92.
- 179.- Akyüz C, Kıratlı H, Şen H, Aydın B, Tarlan B, Varan A, Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: A Single-Center Experience. *Ophthalmologica* 2015;234(4):227-232.
- 180.- Tuncer S, Sencer S, Kebudi R, Tanyıldız B, Cebeci Z, Aydın K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: first 4-year experience from a single institution in Turkey. *Acta Ophthalmol*. 2016. 94: e644-e651.
- 181.- Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, y cols. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol* 2011;129:732-737.
- 182.- Byrne J, Rears TR, Whitney Ch, Parry DM. Survival after retinoblastoma: long-term consequences and family history of cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 160-5.
- 183.- Lee V, Hungerford J, Bunce C, Ahmed F, Kingston J, Plowman P. Globe conserving treatment of the only eye in bilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1374-1380.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción  
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

**SCOPUS**, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

**OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)**, REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

**Google Scholar**

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

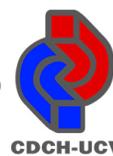
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del  
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico  
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net

publicaciones@cdch-ucv.net

[www.revistahipertension.com.ve](http://www.revistahipertension.com.ve)

[www.revistadiabetes.com.ve](http://www.revistadiabetes.com.ve)

[www.revistasindrome.com.ve](http://www.revistasindrome.com.ve)

[www.revistaavft.com.ve](http://www.revistaavft.com.ve)