



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Retinoblastoma: Revisión bibliográfica **Retinoblastoma: A bibliographic review**

Autora:

María Sobreviela Ibarzo

Director:

Alberto García Barrios

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Departamento de Anatomía e Histología humana.

2022-2023

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	3
1.INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	4
2. MATERIAL Y MÉTODOS	5
3. RESULTADOS	6
3.1. EMBRIOLOGIA Y RECUERDO ANATÓMICO.	6
3.2. ETIOLOGÍA DEL RETINOBLASTOMA	9
3.3. GENÓMICA	10
Mutación en el gen RB1	10
Mutación en el gen MYCN	11
Mutaciones y características clínicas	12
3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	14
3.5. DIAGNÓSTICO.....	15
Diagnóstico diferencial	17
Clasificación.....	18
3.6. TRATAMIENTO	19
Quimioterapia Sistémica	21
Quimioterapia Intraarterial	22
Quimioterapia Intraocular	22
Terapias Focales.....	24
Radioterapia Externa	24
Braquiterapia	25
Cirugía: Enucleación	25
3.7. SEGUIMIENTO	27
3.8. PRONÓSTICO Y MORTALIDAD	28
3.9. DIFERENCIAS SOCIOECONÓMICAS ENTRE PAÍSES	29
4. CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

RESUMEN

El retinoblastoma es una neoplasia maligna que se desarrolla en la retina y que afecta a niños en sus primeros años de vida. El origen del retinoblastoma es todavía incierto, si bien histológicamente se asocia con alteraciones en los conos, un tipo de neurona con actividad fotorreceptora.

Para que el retinoblastoma se desarrolle, debe producirse la mutación de ambos alelos del gen RB1, que conlleva la desactivación de la proteína supresora de tumores pRB. El modo de heredar o adquirir dicha mutación es clave para diagnosticar y programar el tratamiento y el seguimiento de pacientes con retinoblastoma. En menor medida, otras mutaciones como la amplificación del gen MYCN también se asocian con el tumor.

El tratamiento del retinoblastoma ha avanzado en las últimas décadas, consiguiendo en la mayoría de los casos la curación completa de la enfermedad, incluso conservando el globo ocular. En la actualidad, los protocolos terapéuticos combinan quimioterapia, radioterapia, técnicas focales y/o cirugía.

Aunque el pronóstico del retinoblastoma es pobre sin tratamiento, gracias a las nuevas estrategias terapéuticas se ha conseguido mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Estos avances se han establecido rápidamente en países con niveles socioeconómicos elevados, mientras que en países desfavorecidos todavía hay altas tasas de diagnóstico tardío y mortalidad.

Palabras clave: Retinoblastoma, neoplasia ocular infantil, gen RB1, leucocoria.

ABSTRACT

Retinoblastoma is a malignant neoplasm that develops in the retina and affects children in their first years of life. The origin of retinoblastoma is still uncertain, although histologically it is associated with alterations in the cones, a type of neuron with photoreceptor activity.

For retinoblastoma to develop, both alleles of the RB1 gene must be mutated, leading to inactivation of the pRB tumor suppressor protein. The way in which this mutation is inherited or acquired is key to diagnosing and programming the treatment and follow-up of patients with retinoblastoma. To a lesser extent, other mutations such as MYCN gene amplification are also associated with the tumor.

The treatment of retinoblastoma has advanced in recent decades, achieving complete remission in most cases, even preserving the eyeball. Currently, therapeutic protocols combine chemotherapy, radiotherapy, focal techniques and/or surgery.

Even though the prognosis of retinoblastoma is poor without treatment, thanks to new therapeutic strategies, survival and quality of life of patients have been improved. These advances have been rapidly established in countries with high socioeconomic levels, while in disadvantaged countries there are still high rates of late diagnosis and mortality.

Key words: Retinoblastoma, infantile ocular neoplasm, RB1 gene, leukocoria.

1.INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El retinoblastoma es una neoplasia de origen embrionario que se desarrolla en el tejido neural de la retina, y que puede afectar de manera uni o bilateral. Se caracteriza por ser un tumor de crecimiento rápido y agresivo, con tendencia a progresión extraocular.

Se trata de una neoplasia típica de la edad infantil, con mayor incidencia en los dos primeros años de vida, cuando son diagnosticados hasta dos tercios de los casos de retinoblastoma. Aunque se trata de un tumor relativamente raro, entre los 0 y 4 años de edad su prevalencia es de 1 por cada 14.000-18.000 nacidos vivos, convirtiéndolo en el tumor intraocular más frecuente en este rango de edad. De manera global, supone el 3% de las neoplasias en menores de 15 años. (1)

En términos de genética molecular, el retinoblastoma se ha relacionado con la mutación en el gen RB1, que puede ser adquirida o heredada, por lo que los estudios genéticos son fundamentales para asesorar a las familias portadoras de esta mutación.(2)

El principal objetivo en el tratamiento del retinoblastoma se centra en salvar la vida del paciente, preservando al máximo su visión útil y disminuyendo el riesgo de complicaciones tardías. Para alcanzar dicho objetivo se opta por un estudio multidisciplinar del caso, donde se selecciona la mejor combinación de tratamiento médico intraocular, quimioterapia sistémica, radioterapia o cirugía. Con un diagnóstico temprano y el adecuado tratamiento hasta el 98% de los niños consiguen remisiones completas de la enfermedad.(3)

Este trabajo tiene como finalidad estudiar el retinoblastoma, sus características fisiopatológicas y moleculares, así como los principales pilares diagnósticos y clasificatorios, para acabar hablando de los mecanismos terapéuticos que se llevan a cabo con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo se ha optado por realizar una revisión bibliográfica a partir de información obtenida en artículos científicos y, complementariamente, de guías clínicas.

En primer lugar, se realizó una búsqueda básica que nos permitiera tener una base de conocimientos generales acerca del retinoblastoma y conseguir un enfoque adecuado para el trabajo. De esta primera búsqueda se pudieron extraer varias referencias a guías clínicas.

En segundo lugar, se realizaron búsquedas avanzadas en diferentes plataformas científicas como PUBMED, Google Scholar o Scielo.

Las palabras claves que se utilizaron fueron: *Retinoblastoma, etiology, genetics, diagnosis, drug therapy, radiotherapy, surgery, prognosis, mortality*.

Las estrategias de búsqueda que se realizaron y el nº de resultados se detalla en la siguiente tabla:

(Retinoblastoma[Title]) AND (Etiology) AND (Genetics). Filters: in the last 5 years.	453
(Retinoblastoma[Title]) AND (Diagnosis) AND (Classification). Filters: in the last 5 years.	77
(Retinoblastoma[Title]) AND (Drug therapy) AND (Surgery) AND (Radiotherapy). Filters: in the last 5 years.	20
(Retinoblastoma[Title]) AND (Prognosis) AND (Mortality). Filters: in the last 5 years.	44

Entre los artículos encontrados en las bases de datos, se filtraron por idioma (inglés y español), y por año de publicación (publicados en los últimos 5 años). A continuación, se revisaron tanto los resúmenes como la introducción para seleccionar aquellos que pudieran ofrecernos mayor calidad e información a la revisión. Finalmente, fueron de utilidad para la elaboración del trabajo 38 artículos científicos y 5 libros y páginas web con base científica y educativa.

3. RESULTADOS

3.1. EMBRIOLOGIA Y RECUERDO ANATÓMICO.

El origen embriológico del globo ocular es complejo, ya que se origina a partir de las interacciones coordinadas entre el neuroectodermo, el ectodermo superficial y el mesénquima, que se origina de la cresta neural y el mesodermo. Los diferentes orígenes de los tejidos oculares le confieren diversas características y funciones como órgano sensorial.

- Neuroectodermo: formará las vesículas ópticas de las que surgen la retina y los epitelios del cuerpo ciliar e iris.
- Ectodermo superficial: formará la vesícula de la lente, que desarrollará el cristalino, y el epitelio anterior de la córnea.
- Mesénquima: cuyo origen proviene de la cresta neural, contribuye a la formación del cuerpo ciliar, iris, córnea, esclerótica, coroides y los anexos del ojo.

El desarrollo del ojo comienza con la formación de los surcos ópticos a partir del tubo neural alrededor del día 22. Al fusionarse los pliegues neurales, los surcos quedan ubicados a nivel de prosencéfalo y, por evaginación de este, aparecen las vesículas ópticas. A los 32 días, tanto la vesícula óptica engrosada, también llamada placoda, como la superficie distal de la vesícula óptica se invaginan, dando como resultado la vesícula de la lente y la copa óptica respectivamente. A partir de la copa óptica de desarrollarán la retina y los epitelios del cuerpo ciliar e iris (Figura 1). (4)

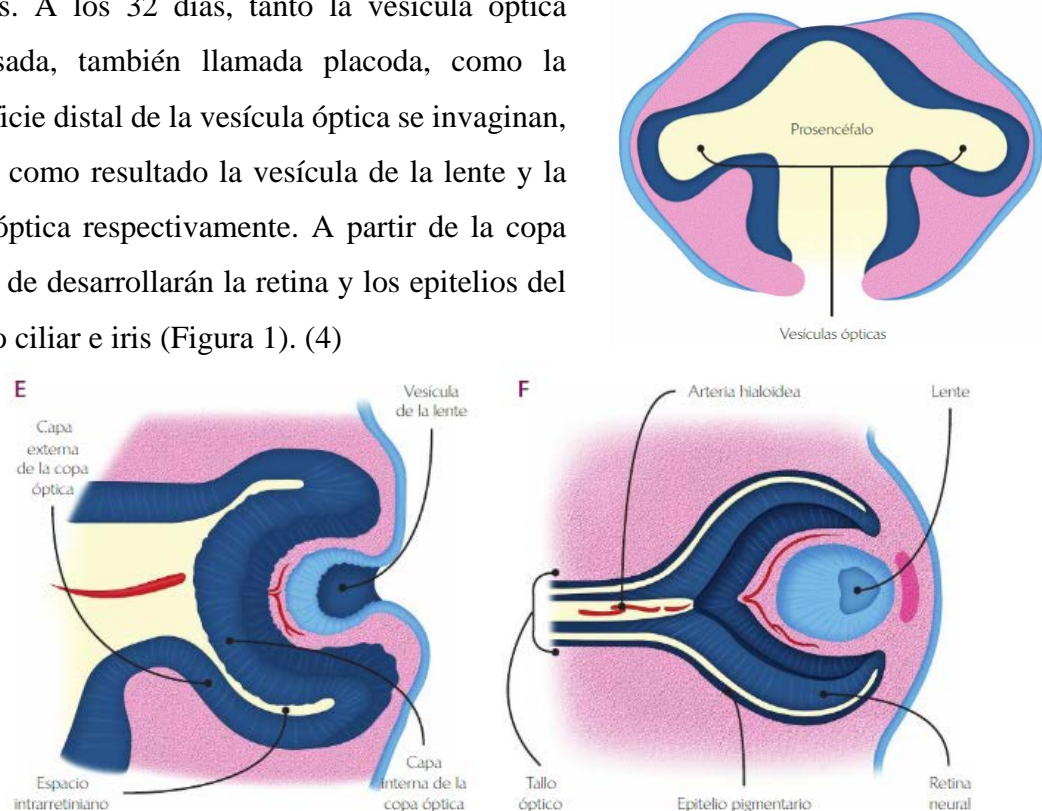


Figura 1. *Arriba:* Formación de las vesículas por evaginación del prosencéfalo. *Abajo izquierda:* Formación de la copa óptica y la vesícula de la lente. *Abajo derecha:* Formación y diferenciación de la retina neural y el epitelio pigmentario. Tomadas de (4).

Durante la gestación los tejidos que se forman en la organogénesis crecen y comienza su maduración, que, en el caso del ojo, no se considera completa hasta meses después del nacimiento, con la migración de los pigmentos y la total vascularización de la retina. Además, el tamaño del globo ocular del recién nacido es menor que el del adulto y su crecimiento es rápido durante los cinco primeros años; para enlentecerse progresivamente e interrumpirse antes que el crecimiento estatural. (5)

La **retina**, es la capa más interna del ojo y está recubierta por la coroides. Virtualmente, está compuesta por una capa externa, el epitelio pigmentario, y una interna, la retina neural, que es una membrana nerviosa muy diferenciada, formada por varias capas de neuronas interconectadas mediante sinapsis. En la estructura de la retina, desde la zona más profunda hacia la superficie encontramos las siguientes capas (Figura 2):

- Capa limitante interna: Separa la retina del humor vítreo.
- Capa de fibras del nervio óptico: Axones de células ganglionares que forman el nervio óptico.
- Capa de las células ganglionares: Está formada por los núcleos de las células ganglionares.
- Capa plexiforme interna: Es la región sináptica entre células bipolares, amacrinas y ganglionares.
- Capa nuclear interna: Está formada por los núcleos de las células bipolares, horizontales y amacrinas.
- Capa plexiforme externa: Es la región sináptica entre células fotorreceptoras y bipolares.
- Capa nuclear o granular externa: Formada por los núcleos celulares de las células fotorreceptoras.
- Capa limitante externa: Uniones intercelulares entre las células fotorreceptoras y las células de Müller.
- Capa de las células fotorreceptoras: Está formada por los segmentos más externos de los conos y los bastones.
- Epitelio pigmentario: Es la capa más externa de la retina. Está formada por células cúbicas pigmentadas que no son neuronas.

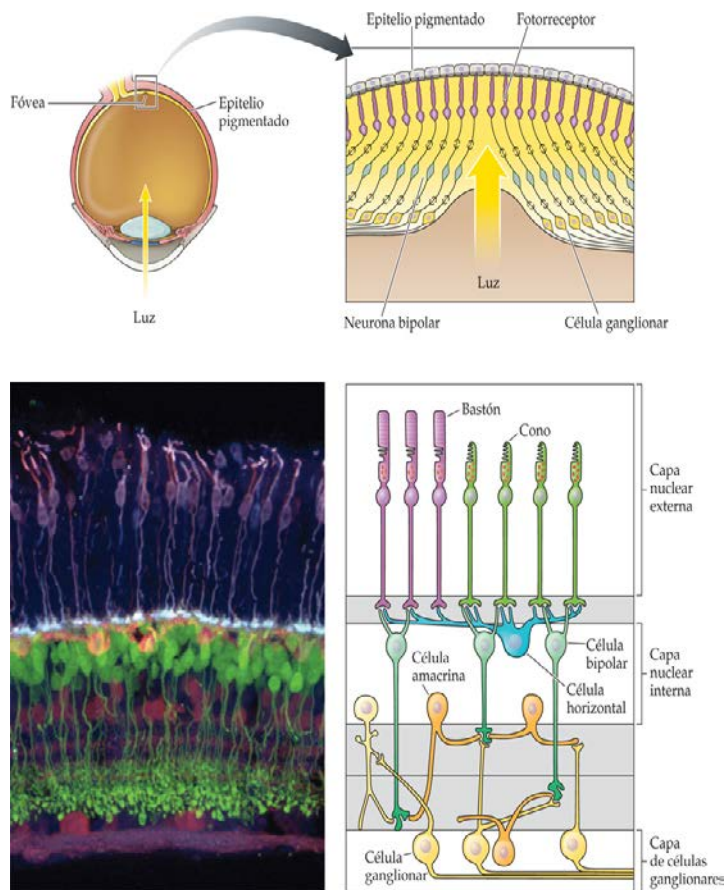


Figura 2.

Superior izquierda:

Corte transversal del ojo.

Superior derecha:

Representación de las estructuras retinianas y su relación con la luz.

Inferior izquierda:

Corte transversal que diferencia los tipos celulares mediante tinciones. Los fotorreceptores se tiñeron de color morado, las células ganglionares y amacrinas de color rojo y las células bipolares se observan de color verde.

Inferior derecha: *Representación de la disposición histológica de la retina. Tomada de (6).*

La retina se compone de una amplia variedad de células, con tres funciones características: algunas tienen cometidos de sostén, como las células de Müller, otras sirven de mantenimiento, como las pigmentadas y, por último, encontramos a las neuronas, que componen el grupo más amplio. Dentro de este, se denominan fotorreceptores a aquellas neuronas que son capaces de transformar los estímulos luminosos en potenciales de acción, que se conducirán por sinapsis hasta la corteza cerebral.

Los fotorreceptores se diferencian en bastones y conos según su sensibilidad a la luz. Los bastones son sensibles en condiciones de baja luminosidad, y nos facilitarían la visión en blanco y negro, mientras que los conos están mejor adaptados a situaciones con mucha luminosidad y nos aportan el color. Al igual que se diferencian en su función, también lo hacen en el número, ya que la retina humana contiene 6.5 millones de conos y 120 millones de bastones. (6)

3.2. ETIOLOGÍA DEL RETINOBLASTOMA

La etiología del retinoblastoma ha sido objeto de debate durante décadas, siendo posiblemente una neoplasia cuyo origen deriva de los conos o de células progenitoras de la retina.

Como se ha explicado en el apartado anatómico, la retina sana se compone de diversas estirpes neuronales, entre las que destacan los bastones por su mayor representación frente a los conos. El estudio de diversos tumores tras la enucleación del ojo enfermo, demostró que la proporción entre bastones y conos había cambiado, con la casi ausencia de bastones en contraste con el elevado número de células conoides en los retinoblastomas. (7)

Conforme los métodos diagnósticos moleculares fueron desarrollándose, se reveló que el perfil genético posee un contenido mixto entre conos maduros y células pluripotenciales.(8)

Determinados autores han planteado la posible clasificación del retinoblastoma en dos grupos diferenciados según su origen genético, diferenciando aquellos que exhiben mayormente genes de conos o aquellos en los que imperan líneas inmaduras de precursores.

Sin embargo, existen hipótesis en las que se propone que no se trataría de dos líneas germinales diferentes, sino de una cuestión evolutiva del propio tumor. Análisis de retinoblastomas cuyo principal contenido genético pertenece a conos corresponderían a fases incipientes o bien diferenciadas de tumores. Mientras que, con la progresión de la enfermedad, las células malignas pierden su fotorreceptor característico, expresando genes indiferenciados de células progenitoras. (7)

Independientemente de las diversas opiniones en cuanto su etiología, la presencia de material genético de células conoides en el retinoblastoma ha supuesto un hallazgo significativo para establecer su etiología y en la actualidad se postula que los conos sean las células responsables del origen de la neoplasia.

3.3. GENÓMICA

Una vez establecida la línea celular que está implicada en la patogénesis del retinoblastoma, es de especial relevancia estudiar las mutaciones genéticas productoras de la disregulación celular que conducen hacia la diferenciación maligna.

En la década de 1970, Alfred G. Knudson propuso una hipótesis en la que se estipulaba que el cáncer es el resultado de mutaciones acumuladas en el ADN de las células, y basó su estudio en el retinoblastoma, consiguiendo que fuera la primera neoplasia en descubrirse la genética asociada. (8,9)

Hasta la segunda década del siglo XXI, la gran mayoría de información genética era obtenida del ADN tumoral y el acceso al mismo estaba garantizado por la frecuente enucleación ocular que se llevaba a cabo como terapéutica. En los últimos años, esta práctica ha ido decreciendo, a la vez que nuevas técnicas de estudio molecular han entrado a la escena científica. (10)

Mutación en el gen RB1

El gen RB1, localizado en el cromosoma 13q14, codifica la información para transcribir la **proteína supresora de tumores pRB**, que controla el crecimiento celular e impide que las células se dividan de manera incontrolada. En la génesis del retinoblastoma, se produce una inactivación bialélica del gen, que conduce a la pérdida de la función de pRB. En dependencia del mecanismo de adquisición de las mutaciones podemos distinguir entre mutaciones germinales o somáticas:

- Aproximadamente el 40% de los pacientes heredan un alelo RB1 mutado en su línea **germinal**, por lo que todas sus células poseen la mutación de manera homocigota. Posteriormente, en los primeros años de vida, una célula aislada de la retina desarrolla la mutación en el otro alelo, haciendo imposible la transcripción de pRB y empezando una división rápida y descontrolada que conducirá a la formación maligna. (11)

Esta variante se ha denominado clásicamente “hereditaria”, aunque en la actualidad se conoce que la presencia de dicha mutación no implica que fuese adquirida de sus progenitores; solo 5-10% de los casos de retinoblastoma pertenecen a series familiares. La mayoría de mutaciones germinales son causadas durante la espermatogénesis o durante el desarrollo embrionario, pudiendo dar lugar a mosaicismos con menor o mayor número de células afectadas. (9)

- En cuanto al 60% restante de pacientes, no poseen mutaciones en la línea germinal, por lo tanto, se trataría de niños con dos copias normales para el gen RB1 que, más adelante, desarrollan la doble **mutación somática** en una célula de la retina. (11)

En posteriores investigaciones para identificar el tipo de mutación responsable del desarrollo del retinoblastoma, se observó que el gen RB1 muestra un alto grado de heterogeneidad mutacional de novo, con más de 900 posibles variantes.

Mutación en el gen MYCN

De manera minoritaria, se ha observado que un pequeño porcentaje de retinoblastomas (1.4%) no muestran inactivación del gen RB1, sino una **amplificación del oncogen MYCN**. (10)

El MYCN es un oncogen que codifica una proteína nuclear que se une al ADN y activa la transcripción de genes diana que fomentan la proliferación celular. La amplificación del gen conlleva un elevado número de copias del mismo, pero no está demostrado que a mayor número de copias las características clínicas del tumor sean de peor pronóstico que aquellos donde la amplificación es más moderada. (10)

En resumen, el retinoblastoma surge de la pérdida de función del gen supresor de tumores RB1, o en casos más raros, de la amplificación de MYCN (Figura 3). Pero no todos los retinoblastomas tienen las mismas características clínicas, y hay ciertos rasgos atribuibles a las diferencias genómicas de los mismos.

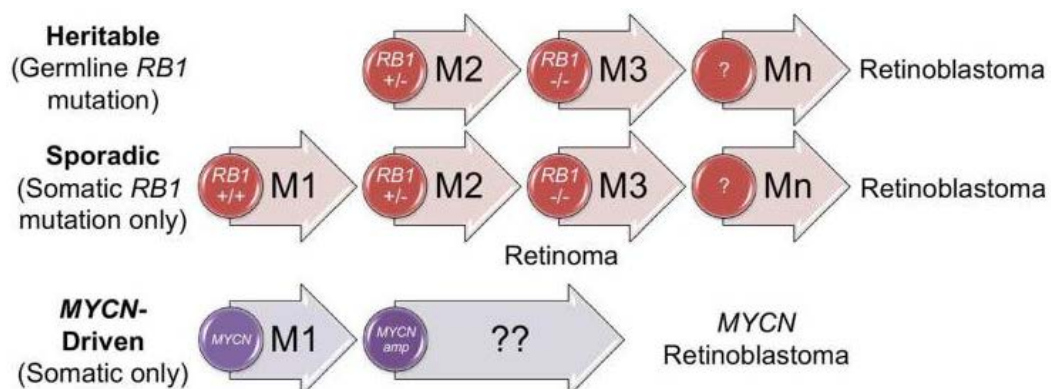


Figura 3. Esquema de las diferentes mutaciones que desarrollan la formación del retinoblastoma. Tomada de (12).

Mutaciones y características clínicas

El retinoblastoma puede presentarse de manera unilateral o bilateral, pero la aparición simultánea en ambos ojos se asocia a la mutación germinal de RB1 de manera casi patognomónica. (9)

Por contra, las mutaciones somáticas que se producen en una célula de la retina se asocian mayormente a la presentación unilateral del tumor. Sin embargo, la unilateralidad no es una propiedad exclusiva de las mutaciones somáticas, siendo fundamental someter a los pacientes a test genéticos para descartar mutaciones germinales (Figura 4). Es de especial interés hacer dichos estudios genéticos en niños menores de 3 meses de edad, ya que entre el 16 y el 69% de los mismos presentan mutaciones germinales, pero por su corta edad no han desarrollado tumor en el ojo contralateral. (13)

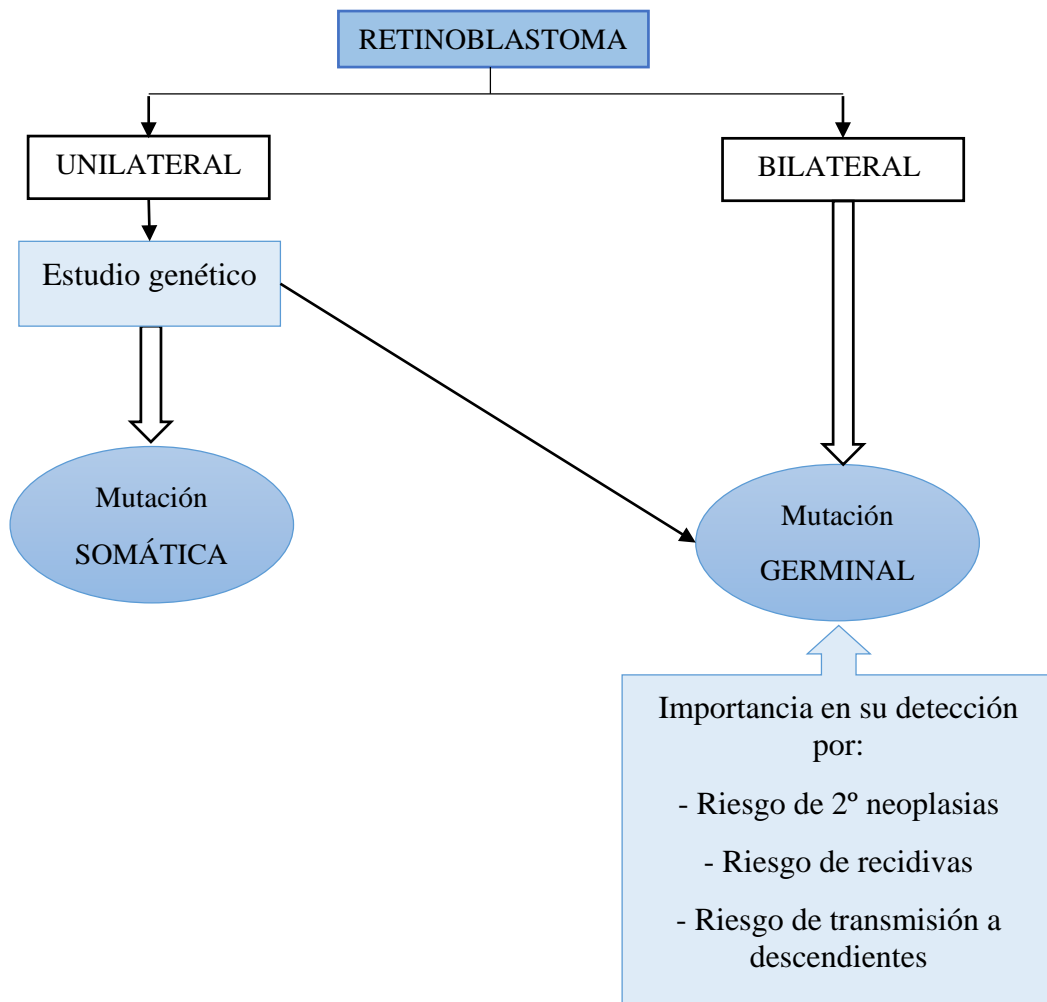


Figura 4. Relación entre presentación y genómica del retinoblastoma. Elaborada por Sobreviela M, 2023.

Respecto a los mosaicismos, frecuentes por la alta tasa de mutaciones de novo en el gen RB1, pueden pasar desapercibidos en los test genéticos si tienen poca densidad celular mutada. Aun así, merece la pena reseñar que tanto los pacientes que poseen mutaciones germinales del gen RB1 como mosaicismos, tienen un riesgo elevado de padecer segundos tumores, como retinoblastomas en el ojo contralateral, osteosarcomas o melanomas, y, además, pueden transmitir el riesgo a su descendencia. (10)

Por otra parte, los retinoblastomas que se originan de la amplificación de MYCN se asocian a peor pronóstico por ser enfermedades más agresivas, de rápido crecimiento, con menor respuesta al tratamiento y gran capacidad metastática. La edad al diagnóstico de los pacientes es especialmente baja, con una media de edad de 4-5 meses, presentando la mayoría de ellos tumoraciones invasivas. Este tipo de tumores son histológicamente indiferenciados y parecidos a la variante MYCN del neuroblastoma. (14,15)

3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El retinoblastoma se presenta de manera característica con leucocoria o reflejo pupilar blanco, apareciendo en el 60-70% de los casos diagnosticados. Al exponer al ojo a una luz directa, esta se refleja en el tumor dando lugar a un reflejo brillante y blanco (Figura 5), cuando en condiciones normales se observa un reflejo rojo debido a la vascularización de la retina. (16)



Figura 5. *Leucocoria unilateral izquierda en paciente con retinoblastoma. Tomada de (17).*

La leucocoria puede ser detectada por los pediatras que examinan el reflejo pupilar como parte de las revisiones que se llevan a cabo en los primeros años de vida. Aunque en la actualidad, la mayoría de los casos son detectados por los padres; que, al hacer una foto con flash a sus hijos, evidencian lo que ellos llaman “destello” u “ojo de gato”. Debido al alto porcentaje de casos que se presentan con las características nombradas, está ganando popularidad el término “fotoleucocoria”. (16)

A pesar de ser la leucocoria el signo clínico más característico, pueden aparecer otras manifestaciones relevantes como estrabismo (45%), exoftalmos (36%) o signos de afectación periorbitaria, como edema o celulitis, y/o buftalmos en aquellos tumores de largo tiempo de evolución (Figura 6). (18,19)



Figura 6. *Izquierda: Paciente con ptosis mecánica y edema palpebral. Derecha: Paciente con leucocoria y exoftalmos. Tomada de (20)*

3.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del retinoblastoma se fundamenta en la sintomatología clínica asociada y en un completo examen oftalmológico.

La edad en el momento del diagnóstico se sitúa entre el primer y tercer año de vida, siendo la media de presentación a los 17 meses. En los casos de retinoblastoma hereditario, la aparición de los tumores ocurre de manera más precoz, en torno a los 10 meses de edad. El porcentaje de esta neoplasia no difiere entre niños y niñas, teniendo una prevalencia del 50 % en cada uno de los sexos, por lo cual el sexo de los pacientes no constituye un marcador de riesgo. (18,21)

Debido a su posible presentación uni o bilateral, en caso de sospecha se requiere de un exhaustivo estudio oftalmológico de ambos ojos, independientemente de que los signos de alarma sean exclusivamente unilaterales.

A este nivel, la prueba “gold estándar” es el examen del fondo ocular con dilatación de pupila, donde en casos de retinoblastoma se puede observar la presencia de nódulos o masas blanquecinas en la retina del paciente (Figura 7. (22)



Figura 7. *Imágenes del fondo de ojo de pacientes con retinoblastoma. Tomada de (16)*

Otras pruebas que pueden ser de utilidad y apoyar el diagnóstico se basan en técnicas de imagen. Para ello, se pueden realizar estudios ecográficos, donde podrán localizarse zonas de calcificación intraocular en la retina que presentan un alto grado de reflectividad (Figura 8).



Figura 8. *Ecografía ocular con visualización de retinoblastoma. Tomada de (23)*

El uso de la Resonancia Magnética es de utilidad para realizar estudios de extensión de la neoplasia, ya sea por invasión intracraneal del tumor o por la posibilidad de tumores secundarios, como los pinealomas.

Otras pruebas de imagen radiológicas, como la Tomografía Computarizada, no estarían indicadas en el diagnóstico del retinoblastoma debido a las altas dosis de irradiación que deben evitarse en la edad infantil. (24)

Si bien es cierto que las pruebas de imagen mencionadas son de utilidad en el análisis de la enfermedad, tienen como desventaja que debe existir suficiente masa tumoral para poder visualizarse y no son efectivas para identificar cambios tempranos en las células retinianas.

Por otro lado, el diagnóstico citológico del tumor está contraindicado si va a realizarse mediante técnicas de aspiración o punción con aguja fina, al existir el riesgo de diseminación de las células tumorales. Además, dado que en la actualidad se emplean técnicas terapéuticas que preservan el globo ocular, ha disminuido el número de estudios anatomopatológicos completos.

Dado que el diagnóstico precoz es primordial para que el tratamiento sea exitoso, se han desarrollado nuevas técnicas moleculares que permiten detectar y monitorizar la evolución del tumor. Recientes estudios demuestran que se puede obtener ADN libre del líquido intraocular con información genética tumoral. Existen varias hipótesis sobre la fuente de dicho ADN, una de las hipótesis apunta a que pequeñas partes del tumor hayan sufrido lisis por necrosis, y eso haya permitido que el ADN se difunda hasta el humor acuoso. La otra hipótesis es que algunas de las células tumorales hayan migrado hasta la cámara anterior del ojo y tras su muerte quede material genético libre detectable. (25)

En cualquier caso, las nuevas técnicas moleculares permiten detectar y secuenciar ADN tumoral sin la necesidad de enuclear el ojo, incluso cuando se trata de tumores tempranos, constituyendo un gran avance que permitirá estudiar mejor las diferentes mutaciones del gen RB1. (26)

Conocer las mutaciones somáticas o germinales es vital para el manejo del paciente debido a la necesidad de monitorización por el riesgo a corto plazo de aparición de nuevos tumores oculares o a medio-largo plazo de desarrollar otros tumores secundarios en aquellos pacientes a los que se les haya encontrado mutación germinal en sus células. Además, la existencia de la misma conlleva importantes implicaciones familiares como pruebas de screening a hermanos o la necesidad de consejo genético para los progenitores. (25)

Diagnóstico diferencial

Existen diferentes patologías infantiles que se manifiestan con leucocoria o estrabismo y pueden simular un retinoblastoma, por eso es fundamental hacer una amplia historia clínica junto con las pruebas apropiadas para hacer un correcto diagnóstico. Generalmente hablamos de tres patologías que presentan leucocoria y que debemos distinguir:

- La vascularización fetal persistente es una anomalía congénita esporádica del desarrollo del ojo, en la que no se produce la regresión de los vasos hialoideos. Como resultado, puede haber leucocoria en los primeros días o semanas de vida del infante. En la exploración del fondo de ojo se podrán visualizar los vasos que se extienden desde el nervio óptico a la capsula posterior del cristalino.
- La enfermedad de Coats o retinitis exudativa, es una patología rara, idiopática y no hereditaria que se presenta comúnmente en varones durante la primera década de la vida, produce un reflejo pupilar amarillento debido a la exudación retiniana secundaria a telangiectasias o desprendimientos.
- Las cataratas congénitas también pueden presentarse con leucocoria, aunque en este caso el fondo de ojo y los ultrasonidos serán normales.

Una vez diagnosticada una masa tumoral intraocular no debemos olvidarnos de la posibilidad de que provengan de otra estirpe celular, como los astrocitomas o meduloepiteliomas, aunque dada la alta frecuencia de retinoblastomas en niños esta será nuestra primera opción diagnóstica. (16)

Clasificación

En la actualidad, el estadiaje y clasificación del tumor se basan en la Clasificación Internacional del Retinoblastoma Intraocular o International Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC) (Figura 9), que unificó los criterios estadiando los retinoblastomas desde el grupo A (muy bajo riesgo) al grupo E (muy alto riesgo). (16)

Group	Mnemonic	Features
A	Small tumor	Retinoblastoma ≤ 3 mm in basal diameter or thickness
B	Bigger tumor Beside the macula or optic nerve	Retinoblastoma > 3 mm in basal diameter or thickness OR tumor location ≤ 3 mm from foveola tumor location ≤ 1.5 mm from optic disc tumor-associated subretinal fluid ≤ 3 mm from tumor margin
C	Contiguous seeds	Retinoblastoma with subretinal seeds ≤ 3 mm from tumor vitreous seeds ≤ 3 mm from tumor subretinal and vitreous seeds ≤ 3 mm from tumor
D	Diffuse seeds	Retinoblastoma with subretinal seeds > 3 mm from tumor vitreous seeds > 3 mm from tumor subretinal and vitreous seeds > 3 mm from tumor
E	Extensive tumor	Retinoblastoma occupying $> 50\%$ of the globe OR neovascular glaucoma opaque media from hemorrhage in subretinal space, vitreous, or anterior chamber invasion of postlaminar optic nerve, choroid (> 2 mm), sclera, orbit, anterior chamber

Figura 9. Clasificación Internacional del Retinoblastoma; características según grupos. Tomada de (17)

Posteriormente se desarrolló la 8ª Edición del TNM, tumor (T), node (N) y metástasis (M) (Figura 10), como el primer sistema de clasificación basado en la evidencia para predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer, siendo en la actualidad el “gold estándar” para definir la extensión del retinoblastoma en su diagnóstico.

AJCC 8th Edition TNMH Staging ²⁹		IIRC Group ²⁵
cTX	Unknown evidence of intraocular tumor	
cT0	No evidence of intraocular tumor	
cT1	Intraretinal tumor(s) with subretinal fluid < 5 mm from the tumor base. No vitreous or subretinal seeding	
cT1a	Tumors ≤ 3 mm in size and > 1.5 mm away from the optic disc and fovea	A
cT1b	Tumors > 3 mm in size and < 1.5 mm away from the optic disc and fovea	B
cT2	Tumors with retinal detachment/subretinal seeding/vitreous seeding	
cT2a	Subretinal fluid > 5 mm from the tumor base	C/D
cT2b	Tumors with vitreous seeding and/or subretinal seeding	C/D/E
cT3	Advanced intraocular tumor(s)	E
cT3a	Phthisis or prephthisis bulbi	
cT3b	Tumor invasion of choroid, pars plana, ciliary body, lens, zonules, iris, or anterior chamber	
cT3c	Raised intraocular pressure with neovascularization and/or buphthalmos	
cT3d	Hyphema and/or massive vitreous hemorrhage	
cT3e	Aseptic orbital cellulitis	
cT4	Extraocular tumor(s) involving orbit, including optic nerve	

Figura 10. 8ª Edición del TNM del Retinoblastoma. Tomada de (16)

3.6. TRATAMIENTO

En los últimos 30 años, se han establecido importantes y numerosos cambios en el ámbito terapéutico del retinoblastoma.

Históricamente, y hasta la llegada de la radioterapia externa, el único tratamiento factible para los pacientes con retinoblastoma era la enucleación. Sin embargo, a finales del siglo XX comenzaron a fomentarse estrategias terapéuticas que permitieran conservar el globo ocular, usando principalmente la quimioterapia sistémica. Recientemente, se implementan tratamientos quimioterápicos de acción localizada que se administran a través de la arteria oftálmica o directamente en el humor vítreo. (27)

Los objetivos de estas nuevas alternativas terapéuticas son aumentar la supervivencia del niño y permitir conservar el globo ocular con la mayor agudeza visual posible, lo que plantea que la elección del tratamiento sea consensuada por grupos multidisciplinarios y personalizada para cada paciente.

A la hora de establecer el tratamiento más adecuado, se debe realizar una evaluación completa del paciente y estadiar la neoplasia según la Clasificación Internacional del Retinoblastoma (IIRC). Además, deberán tenerse en cuenta otros elementos como la edad, resultados de estudios genéticos y factores ambientales y socioeconómicos en relación al paciente y su entorno habitual.

A pesar de que no existen protocolos con criterios unificados para el tratamiento del retinoblastoma debido a la escasa incidencia de enfermedad y ensayos clínicos aleatorizados, tres centros de referencia han planteado un algoritmo terapéutico que sirve de guía para muchos profesionales (Figura 11):

- **Tratamiento de primera línea**, se dispone de quimioterapia sistémica para los tumores bilaterales o intraarterial en el caso de los unilaterales. Otras opciones de primera línea como la crioterapia o la termoterapia transpupilar solo serían recomendables en estadios A y B de la IIRC. En aquellos casos en los que haya extensión extraocular se optará por enucleación ocular seguido de quimioterapia sistémica a altas dosis.
- **Tratamiento de segunda línea**, se optaría por emplear técnicas como la quimioterapia intravítrea o intracameral o, en los tumores con características de alto riesgo, enucleación y quimioterapia sistémica. (17)

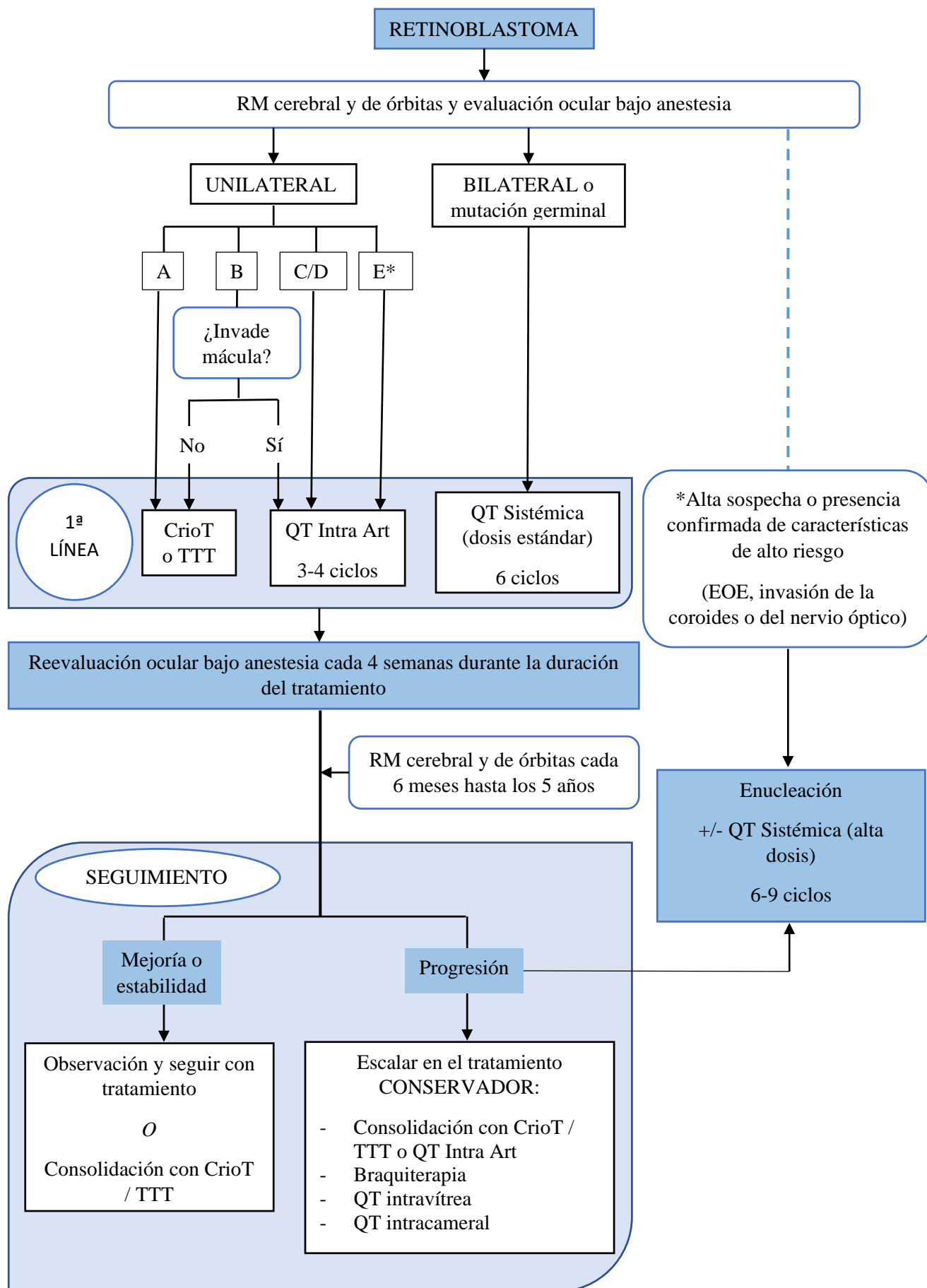


Figura 11. Algoritmo de tratamiento en el retinoblastoma. CrioT, crioterapia; TTT, termoterapia transpupilar; QT: quimioterapia; Intra Art, intraarterial. Modificado de (17).

A continuación, se desarrollarán los diferentes tipos de opciones terapéuticas:

Quimioterapia Sistémica

A pesar de su introducción temprana a finales del siglo XX, hoy en día la quimioterapia intravenosa sistémica continúa siendo fundamental en el tratamiento del retinoblastoma.

El protocolo más utilizado, **VEC**, combina el uso de vincristina, etopóxido y carboplatino, administrados mensualmente con una duración aproximada entre 6 y 9 ciclos, según el estadiaje del tumor.(27)

El uso de la quimioterapia sistémica se indica en pacientes con enfermedad bilateral, mutaciones en la línea germinal, historia familiar de retinoblastoma o casos con alta sospecha de invasión del nervio óptico, de la coroides o metástasis donde además se combina con enucleación.

El tratamiento quimioterápico tiene un efecto citoreductor por lo que puede ser utilizado en combinación con otros tratamientos focales (crio y/o termoterapia) o como terapia puente a la quimioterapia intraarterial o la enucleación, o incluso posterior a estas para un mayor control de la enfermedad. (17)

Por el contrario, esta terapia no suele estar indicada en tumores unilaterales, donde predominarían las técnicas focales, ni en neonatos, debido a la escasa vascularización desarrollada en la retina. (28)

Los resultados de varios estudios a largo plazo tras el tratamiento con quimioterapia sistémica asociada a tratamientos focales demuestran que se alcanzan elevadas tasas de remisión completa de la enfermedad sin necesidad de enucleación o radioterapia. Siendo los grupos más beneficiados aquellos que se encuentran entre los estadios A-C (96-91%), y con cifras menores para los estadios D (60%) y E (30%). (27,29)

La toxicidad secundaria provocada por el uso de quimioterapia suele cursar con alopecia y problemas gastrointestinales (náuseas y vómitos), y en menor medida con procesos febriles y alteraciones hematológicas (citopenia). En general, la toxicidad secundaria suele ser bien tolerada en niños.(29)

Quimioterapia Intraarterial

En la década de los 2000, Kaneko, propuso una nueva terapia que reduciría los efectos secundarios de la quimioterapia sistémica, al introducir un catéter hasta la arteria oftálmica y administrar selectivamente los fármacos deseados. (30)

Rápidamente, se demostró su eficacia para el control de los tumores retinianos y subretinianos. Es por eso que se ha convertido en uno de los ejes terapéuticos de primera línea más importantes en la actualidad, especialmente en tumores unilaterales. (30)

Las indicaciones terapéuticas se establecen para tumores unilaterales desde el estadio B al E de la IIRC. Los estadios de menor riesgo (B y C) son candidatos a monoterapia con melfalán, y los estadios D y E usualmente requieren un escalamiento terapéutico con dosis mayores o mediante la combinación de varios fármacos como topotecán o carboplatino. La media de ciclos terapéuticos son 3, con un espaciamiento de 4 semanas entre cada administración. En dependencia de las características del paciente se puede usar como segunda línea terapéutica en la recurrencia de tumores bilaterales tras quimioterapia sistémica. (17,31)

El uso de quimioterapia intraarterial no está indicado en pacientes menores de 4 meses debido al pequeño calibre de las arterias, por lo que en edades inferiores se establece una terapia puente con quimioterapia sistémica hasta que se alcanza la edad necesaria. Este método terapéutico tampoco estaría indicado en pacientes que tengan alta sospecha de mutación germinal, en los que se aconseja actuar con más consistencia terapéutica. (17)

A pesar de la administración localizada de los fármacos, pueden desarrollarse complicaciones sistémicas secundarias a la toxicidad de los mismos, como neutropenia transitoria. Otras complicaciones asociadas son la trombosis del catéter de la arteria femoral, y la oclusión o hemorragias de la arteria oftálmica. (32)

Quimioterapia Intraocular

El uso de la quimioterapia sistémica e intraarterial ha supuesto una mejora en la supervivencia y en la conservación del globo ocular, sin embargo, su eficacia era menor en pacientes con diseminación vítrea del tumor para los cuales se han desarrollado técnicas alternativas: (32)

- *Quimioterapia intravítrea*

La quimioterapia intravítrea, como terapia de segunda línea, es efectiva en el tratamiento de implantes tumorales en el humor vítreo, ya sea por células refractarias al tratamiento o por recurrencia del tumor.

Los fármacos más empleados, melfalán y topotecan, en monoterapia o en combinación de ambos, se administran cada 2 semanas. La técnica empleada ha ido desarrollándose con el paso de los años, primero se optaba por inyectar los fármacos en el humor vítreo y posteriormente frotar de manera vigorosa el ojo para garantizar la distribución homogénea del fármaco. Esta sistemática contribuía a la diseminación extraocular del tumor, por lo que ahora se opta por establecer ciertas medidas “antireflujo” como son usar crioterapia a través de la aguja de inyección o no manipular el ojo en los días siguientes al procedimiento. (17)

En la actualidad se utiliza la quimioterapia intravítrea de precisión en la que el fármaco se deposita lo más cerca posible de los implantes tumorales, en vez de en el centro del humor vítreo, consiguiendo una mayor efectividad y un menor número de sesiones. (33)

Algunos de los eventos adversos que pueden asociarse a este procedimiento incluyen cataratas, hemorragias subretinianas, uveítis o sinequias. El riesgo para dichos eventos puede variar en función de la técnica de inyección empleada. (34)

- *Quimioterapia intracameral*

Introducida en 2017, se trata de la práctica más novedosa en cuanto al tratamiento del retinoblastoma. Previo a la quimioterapia intracameral, la diseminación del tumor por el humor acuoso suponía la indicación para la enucleación inmediata del ojo, ya que la quimioterapia en sus diferentes opciones de administración no conseguía llegar con la potencia suficiente a este territorio. (33)

Mediante el abordaje transretiniano con una aguja, primero se aspira el contenido de la cámara anterior y posterior del humor acuoso, sustituyendo el mismo volumen con un fármaco quimioterápico, preferiblemente topotecán. Una vez instilado el fármaco, se aplica crioterapia simultáneamente a la retirada de la aguja.

Al ser una técnica novedosa todavía no hay resultados a largo plazo, pero según Munier et al, parece tener buena eficacia como segunda línea terapéutica. (35)

Terapias Focales

-Crioterapia

La crioterapia permanece siendo un tratamiento eficaz y seguro usado en el manejo del retinoblastoma. Las indicaciones en primera línea son tumores pequeños de bajo riesgo estadios A y B de la IIRC. En el presente, la crioterapia no suele usarse como monoterapia, sino que es frecuentemente usada en combinación con algún tipo de quimioterapia, de preferencia sistémica, aunque a veces puede ser intraarterial. (17)

Una modalidad denominada “quimio-crio”, describe la aplicación de crioterapia el mismo día que se administra quimioterapia sistémica con el objetivo de aumentar la concentración del fármaco en el espacio intraocular. (27)

-Termoterapia Transpupilar

La termoterapia, al igual que la crioterapia, puede usarse como tratamiento de primera línea en estadios leves (A y B), generalmente en combinación con quimioterapia. Para ello se emplea un láser diodo que consigue cubrir el tamaño tumoral con varios disparos. El tratamiento se repite cada 4 semanas con un total de entre 2-6 ciclos.

Las complicaciones asociadas a los tratamientos focales más frecuentes son pérdidas del campo de visión, atrofia del iris o desprendimientos de retina. (17)

Radioterapia Externa

Previa a la introducción de la quimioterapia, la radioterapia externa era usada en el intento de conservar el globo ocular, muchas veces sin éxito. Actualmente, la importancia que este tratamiento ha pasado a un segundo plano y su uso queda relegado a países con menor desarrollo económico. (27)

La combinación de quimioterapia sistémica y radioterapia es de relevancia en el manejo del retinoblastoma extraocular, siendo también empleado en la recurrencia orbitaria post-enucleación. (36)

Debido a la radiación a la que se exponen estos pacientes, pueden desarrollar complicaciones como cataratas o retinopatías. También aumenta el riesgo de padecer segundos tumores como osteosarcomas o tumoraciones de partes blandas, especialmente aquellos pacientes que tienen mutaciones germinales. Es por tanto que no se recomienda el tratamiento con radioterapia externa si otros procedimientos están disponibles. (17)

Braquiterapia

En la actualidad, es usada como segunda línea para tratar tumores quimiorresistentes de mediano tamaño. En comparación con la radioterapia externa, la braquiterapia acumula la radiación en una zona reducida de tamaño, y apenas tarda un par de días en alcanzar la dosis adecuada por lo que se considera más segura y conveniente.

Una de los efectos secundarios más importantes tras el tratamiento con braquiterapia es el desarrollo de cataratas y edema macular. (17)

Cirugía: Enucleación

A pesar de los grandes avances en el manejo del retinoblastoma, la enucleación ocular todavía es parte del algoritmo terapéutico en la actualidad. Sus indicaciones incluyen estadios E con características de alto riesgo, invasión del nervio óptico o de la coroides, presencia de extensión extraocular, o fracaso de los tratamientos conservadores.

De manera complementaria a la enucleación, es preciso recibir quimioterapia sistémica a altas dosis para controlar la enfermedad sistémica y disminuir el riesgo de metástasis en estos pacientes. (37)

Algunas de las complicaciones más frecuentes tras la cirugía son infecciones, exposición del material protésico, blefaritis o lagofthalmos. Además, pueden desarrollarse problemas funcionales, físicos y psicológicos, por lo que una temprana rehabilitación y la adaptación de la prótesis es crucial en las primeras seis semanas tras la enucleación. (17)

A modo de síntesis, quedan reflejadas las diferentes terapias usadas en la actualidad y sus indicaciones más relevantes en la siguiente tabla (Figura 12):

		Características del tratamiento		Indicaciones
Quimioterapia	-Sistémica	1º línea. Protocolo VEC, administrado mensualmente	Dosis estándar, 6 ciclos	Bilateral o línea germinal
			Dosis altas, 6-9 ciclos	Características alto riesgo
	-Intraarterial	1º línea. Melfalán mensualmente, 3-4 ciclos		Unilaterales, estadios B-E
	-Intraocular	-Intravítrea	2º línea. Melfalán y/o topotecán, cada dos semanas	Implantes en humor vítreo
-Intracameral		2º línea. Topotecán	Implantes en humor acuoso	
Terapias	-Crioterapia	1º línea (+/-combinación con quimioterapia)		-Unilaterales, estadios A-B -Terapia de consolidación
	-Termoterapia Transpupilar	1º línea (+/-combinación con quimioterapia), aplicada mensualmente, 2-6 ciclos.		
Radioterapia	-Externa	Se considera una terapia en desuso. Manejo de los retinoblastomas extraoculares en países con bajos recursos.		Imposibilidad de aplicar otras terapias
	-Braquiterapia	2º línea. Se aplican dosis altas de radiación directamente sobre el tumor.		Tumores resistentes a quimioterapia
Cirugía	-Enucleación	Consiste en la extirpación del globo ocular, posteriormente se administra quimioterapia sistémica		Características alto riesgo

Figura 12. Tabla de tratamiento actual del retinoblastoma. Elaborada por Sobreviela M, 2023.

3.7. SEGUIMIENTO

Una vez comenzado el tratamiento establecido para cada paciente, se debe realizar una vigilancia y seguimiento estrecho de la enfermedad con controles médicos que suelen espaciarse en periodos de 4 semanas donde se evaluará la respuesta al tratamiento, sus posibles efectos adversos y se abordará la nueva toma de decisiones, en caso de ser necesario.

En estas sesiones de vigilancia y seguimiento se realizarán análisis de sangre para evaluar la toxicidad en cada uno de los ciclos terapéuticos. Además, es aconsejable realizar estudios de RMN cerebral y orbitaria, con y sin contraste, para valorar la remisión o recidiva tumoral cada 6 meses hasta que el paciente cumpla los 5 años de edad. De manera ocasional, si así lo considera el oncólogo, se podrán valorar pruebas más complejas como punciones lumbares o gammagrafías óseas.

Aunque el riesgo de recidiva de retinoblastoma disminuye considerablemente a partir de los 7 años, se recomiendan controles periódicos de por vida, ya que en algunos casos pueden aparecer segundos tumores, especialmente en los pacientes con mutación germinal del gen RB1 (Figura 13).

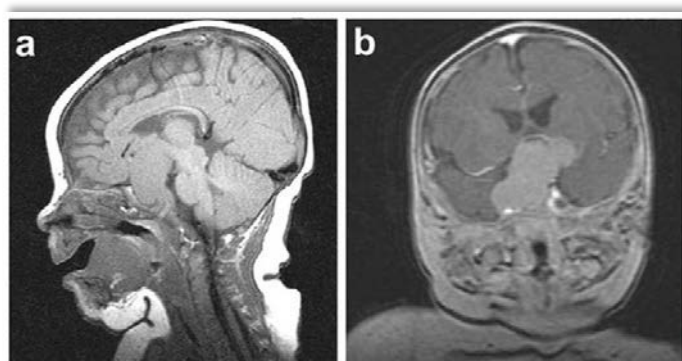


Figura 13. RMN con contraste de un paciente que muestra una masa supraselar por recidiva tumoral. Tomada de (12).

En el seguimiento, es importante programar revisiones anuales o bianuales con el equipo de oftalmología para valorar los posibles efectos secundarios que pueden aparecer en la funcionalidad ocular o en estructuras oculares y extraoculares. (17)

3.8. PRONÓSTICO Y MORTALIDAD

El retinoblastoma se considera una enfermedad neoplásica maligna con un pronóstico muy desfavorable para los niños que la sufren. No obstante, este ha mejorado considerablemente gracias a la instauración de nuevas técnicas terapéuticas. A continuación se exponen algunos de los factores que influyen en el pronóstico:(16,38)

- **Estadio tumoral:** Se trata del elemento de mayor importancia en la conservación del globo ocular y riesgo de recaída. Según su estadio en la clasificación TNM, aquellos tumores que se encuentran en estadio T1 tienen mayor probabilidad de evitar la enucleación, mientras que los tumores con estadio T3 son los más favorables a sufrirla. Estas cifras son paradójicas frente a los T4, que muestran cifras más bajas, debido a que se acompañan de mayores tasas de mortalidad o de cuidados paliativos. (39)
- **Edad al diagnóstico:** La edad de los pacientes conforma un notable predictor de la necesidad de enucleación, aumentando linealmente el riesgo hasta los 4 años. Asimismo, a mayor edad al diagnóstico, menor supervivencia global de los pacientes. Esto se cree que es a causa de tumores que pasan inadvertidos y son diagnosticados en fases avanzadas en niños de edades superiores. (20)
- **Genómica tumoral:** Aquellos pacientes con mutaciones germinales del gen RB1 tienen peor pronóstico debido a que suelen diagnosticarse en fases avanzadas y asocian mayor mortalidad por la posibilidad de presentar tumores sincrónicos, metacrónicos o segundos tumores. Además, a consecuencia de la gran demora en el diagnóstico genético, se suelen conocer los resultados de los test a posteriori de haber comenzado el tratamiento, lo que dificulta o entorpece el correcto manejo de estos pacientes.(20,40)

En cifras de mortalidad, la mayoría de los pacientes que sufren retinoblastoma no fallecen como consecuencia del tumor primario, a excepción de los países en vías de desarrollo. La mortalidad se asocia al desarrollo de segundas neoplasias o por la aparición de infecciones, eventos cardiovasculares, enfermedades neurológicas o del sistema digestivo. (41)

3.9. DIFERENCIAS SOCIOECONÓMICAS ENTRE PAÍSES

El tratamiento del retinoblastoma es el principal eje que se debe abordar para que los pacientes que sufren de esta enfermedad sobrevivan, sin embargo, no todos los países disponen de los medios necesarios para su correcto manejo.

En países en vías de desarrollo y de bajo nivel socioeconómico, las características clínicas de los pacientes difieren respecto a los países desarrollados, ya que el diagnóstico se realiza en edades más avanzadas y con mayor proporción de enfermedad extraocular y metástasis a distancia. (42)

Aquellos países cuyos sistemas de salud no tienen la capacidad económica necesaria para incluir tratamientos de elevado precio, limitan los tratamientos a la cirugía de enucleación. En consecuencia, la supervivencia es directamente proporcional a la renta per cápita de los países: en los países subdesarrollados, del 40-77%, mientras que, en los desarrollados oscila del 85-95%. (43)

En países en vías de desarrollo, la quimioterapia sistémica podría ser de gran utilidad, no solo en la preservación del globo ocular sino también disminuyendo la mortalidad derivada de los diagnósticos tardíos y de la baja disponibilidad de otros tratamientos. (28)

Además, es importante que se comunique e informe la gravedad de la enfermedad a las familias, ya que muchas veces por falta de conocimientos sobre el retinoblastoma, son las propias familias las que rechazan que sus hijos reciban tratamiento, incluso aquellos que podrían salvar su vida. (38)

Dado que el retinoblastoma es una enfermedad curable, los datos que se analizan en estos estudios son alarmantes y requieren intervención a nivel nacional e internacional para disminuir la mortalidad de estos niños. (42)

4. CONCLUSIONES

- El retinoblastoma es la neoplasia maligna intraocular más frecuente en niños menores de 4 años.
- Los conos, estirpe histológica de los fotorreceptores, parecen estar en relación con el origen de la neoplasia.
- La malignización celular viene dada en su mayoría por la mutación bialélica del gen RB1, que inactiva una proteína supresora de tumores.
- La forma clínica de presentación más característica es la leucocoria, aunque puede asociarse también con estrabismo, exoftalmos y edema periorbitario.
- La prueba de elección para establecer el diagnóstico de retinoblastoma es el fondo de ojo con dilatación de la pupila, pero además pueden ser de utilidad algunas pruebas de imagen como ecografía o resonancia.
- Para el tratamiento del retinoblastoma se pueden usar diversas técnicas quimioterápicas, así como técnicas focales, radioterápicas o de cirugía, en función de las características y extensión tumoral.
- El pronóstico del retinoblastoma con los tratamientos actuales es favorable en cuanto a la supervivencia y la conservación ocular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del retinoblastoma (PDQ®)–Versión para profesionales de salud [Internet]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/r/etinoblastoma/pro/tratamiento-retinoblastoma-pdq#_53
2. National retinoblastoma strategy. Canadian guidelines for care. *Can J Ophthalmol*. 2009;44:S9–47.
3. Sira Moreno AA. Guía de manejo de retinoblastoma. Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario S.E.O.M.
4. Arteaga Martínez SM. Embriología humana y biología del desarrollo. 3º. Editorial Médica Panamericana; 2021.
5. Luis J, Escamilla C, De U, Servei De Publicacions V. Estudio anatómico-clínico y epidemiológico de la queratitis lamelar difusa como complicación postquirúrgica de la fotoqueratomileusis (LASIK). 2008.
6. Martin JH. Neuroanatomía : texto y atlas. 4ª Ed. McGraw-Hill; 2013. 472 p.
7. Kaewkhaw R, Rojanaporn D. Retinoblastoma: Etiology, Modeling, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 1;12(8):1–23.
8. Bouchoucha Y, Matet A, Berger A, Carcaboso AM, Gerrish A, Moll A, et al. Retinoblastoma: From genes to patient care. *Eur J Med Genet*. 2023 Jan 1;66(1):104674.
9. Hill JA, Gedleh A, Lee S, Hougham KA, Dimaras H. Knowledge, experiences and attitudes concerning genetics among retinoblastoma survivors and parents. *Eur J Hum Genet*. 2018;26:505–17.
10. Le Gall J, Dehainault C, Benoist C, Matet A, Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, et al. Highly Sensitive Detection Method of Retinoblastoma Genetic Predisposition and Biomarkers. *J Mol Diagnostics*. 2021 Dec 1;23(12):1714–21.
11. Rojanaporn D, Chitphuk S, Iemwimangsa N, Chareonsirisuthigul T, Saengwimol D, Aroonroch R, et al. Germline RB1 Mutation in Retinoblastoma Patients: Detection Methods and Implication in Tumor Focality. *Transl Vis Sci Technol*. 2022 Sep 1;11(9):30.
12. Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review. *J Neurosci Res*. 2019 Jan 1;97(1):29.
13. Wagner RS. The Genetics of Unilateral Retinoblastoma Clarified. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2021 Nov 1;58(6):344.

14. Schwermer M, Hiber M, Dreesmann S, Rieb A, Theißen J, Herold T, et al. Comprehensive characterization of RB1 mutant and MYCN amplified retinoblastoma cell lines. *Exp Cell Res.* 2019 Feb 15;375(2):92–9.
15. Singh HP, Shayler DWH, Fernandez GE, Thornton ME, Craft CM, Grubbs BH, et al. An immature, dedifferentiated, and lineage-deconstrained cone precursor origin of N-Myc-initiated retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Jul 12;119(28).
16. AlAli A, Kletke S, Gallie B, Wai-Ching L. Retinoblastoma for pediatric ophthalmologists. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2018 May 1;7(3):160–8.
17. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Nov 1;68(11):2356.
18. Castela G, Providência J, Monteiro M, Silva S, Brito M, Sá J, et al. Characterization of the Portuguese population diagnosed with retinoblastoma. *Sci Rep.* 2022 Dec 1;12(1).
19. Uddin MM, Farooque U, Aziz MZ, Yasmin F, Qureshi F, Saeed Y, et al. Different Types of Clinical Presentations and Stages of Retinoblastoma Among Children. *Cureus.* 2020 Sep 27;12(9).
20. Kaliki S, Maniar A, Patel A, Palkonda VAR, Mohamed A. Clinical presentation and outcome of retinoblastoma based on age at presentation: a review of 1450 children. *Int Ophthalmol.* 2020 Jan 1;40(1):99–107.
21. Fang X, Wang H, Ma X, Guo Y, Yang W, Hu S, et al. Clinical Features of Children with Retinoblastoma and Neuroblastoma. *J Ophthalmol.* 2020 Jul 10;2020.
22. Jabir AR, Zaheer HA, Zaheer MA, Zaheer EA, Birdsong R. Detection and Diagnosis of Retinoblastoma: Can Mobile Devices Be the Next Step Toward Early Intervention? *Cureus.* 2022 Oct 8;14(10).
23. Camp DA, Dalvin LA, Schwendeman R, Lim LAS, Shields CL. Outcomes of neonatal retinoblastoma in pre-chemotherapy and chemotherapy eras. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Dec 1;67(12):1997.
24. Arshad R, Barani M, Rahdar A, Sargazi S, Cucchiarini M, Pandey S, et al. Multi-Functionalized Nanomaterials and Nanoparticles for Diagnosis and Treatment of Retinoblastoma. *Biosensors.* 2021 Sep 1;11(4).
25. Gerrish A, Stone E, Clokie S, Ainsworth JR, Jenkinson H, McCalla M, et al. Non-invasive diagnosis of retinoblastoma using cell-free DNA from aqueous humour. *Br J Ophthalmol.* 2019 May 1;103(5):721.

26. Berry JL, Xu L, Murphree AL, Krishnan S, Stachelek K, Zolfaghari E, et al. Potential of Aqueous Humor as a Surrogate Tumor Biopsy for Retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Nov 1;135(11):1221.
27. Gündüz AK, Mirzayev I, Temel E, Ünal E, Taçyıldız N, Dinçaslan H, et al. A 20-year audit of retinoblastoma treatment outcomes. *Eye*. 2020 Oct 1;34(10):1916.
28. Ueda T, Koga Y, Yoshikawa H, Tanabe M, Yamana K, Oba U, et al. Survival and ocular preservation in a long-term cohort of Japanese patients with retinoblastoma. *BMC Pediatr*. 2020 Jan 28;20(1).
29. Shields CL, Bas Z, Tadeipalli S, Dalvin LA, Rao R, Schwendeman R, et al. Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre. *Br J Ophthalmol*. 2020 Nov 1;104(11):1548–55.
30. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, Cobrinik D, Kivelä TT, Lohmann D, et al. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. “Alive, with good vision and no comorbidity”. *Prog Retin Eye Res*. 2019 Nov 1;73:100764.
31. Manjandavida F, Stathopoulos C, Zhang J, Honavar S, Shields CL. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Jun 1;67(6):740.
32. Dalvin LA, Ancona-Lezama D, Lucio-Alvarez JA, Masoomian B, Jabbour P, Shields CL. Ophthalmic Vascular Events after Primary Unilateral Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in Early and Recent Eras. *Ophthalmology*. 2018 Nov 1;125(11):1803–11.
33. Yu MD, Dalvin LA, Welch RJ, Shields CL. Precision Intravitreal Chemotherapy for Localized Vitreous Seeding of Retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2019 Jun 1;5(4):284.
34. Rishi P, Sharma T, Agarwal V, Dhami A, Maitray A, Sharma M, et al. Complications of Intravitreal Chemotherapy in Eyes with Retinoblastoma: See Editorial on pg. 359. *Ophthalmol Retin*. 2017 Sep 1;1(5):448–50.
35. Munier FL, Moulin A, Gaillard MC, Bongiovanni M, Decembrini S, Houghton S, et al. Intracameral Chemotherapy for Globe Salvage in Retinoblastoma with Secondary Anterior Chamber Invasion. *Ophthalmology*. 2018 Apr 1;125(4):615–7.

36. Yousef YA, Mohammad M, Jaradat I, Shatnawi R, Banat S, Mehyar M, et al. The role of external beam radiation therapy for retinoblastoma after failure of combined chemoreduction and focal consolidation therapy. <https://doi.org/10.1080/1381681020201719519>. 2020 Jan 2;41(1):20–5.
37. Weng PY, Chen SH, Kao LY, Tsai YJ, Yang SH, Tseng CK, et al. Clinical spectrum and treatment outcome of retinoblastoma with Group D and E diseases: A single institution retrospective review. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 9;99(38):e22201.
38. Zhao J, Feng Z, Gallie BL. Natural history of untreated retinoblastoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 1;13(15).
39. Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Abdulrahman AA, Abouelnaga S, et al. The Global Retinoblastoma Outcome Study: a prospective, cluster-based analysis of 4064 patients from 149 countries. *Lancet Glob Heal*. 2022 Aug 1;10(8):e1128–40.
40. Schonfeld SJ, Kleinerman RA, Abramson DH, Seddon JM, Tucker MA, Morton LM. Long-term risk of subsequent cancer incidence among hereditary and nonhereditary retinoblastoma survivors. *Br J Cancer*. 2021 Mar 3;124(7):1312.
41. Yang L, Fang X, Jin M, Chen J, Zhang C, Mou J, et al. Analysis of Cause-Specific Mortality in Patients with Retinoblastoma. *J Ophthalmol*. 2022;2022.
42. Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Adamou Boubacar S, Ademola-Popoola DS, et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):1.
43. Parrilla-Vallejo M, Perea-Pérez R, Relimpio-López I, Montero-de-Espinosa I, Rodríguez-de-la-Rúa E, Terrón-León JA, et al. Retinoblastoma: The importance of early diagnosis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2018 Sep 1;93(9):423–30.