

QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL PARA EL TRATAMIENTO DEL RETINOBLASTOMA: 8 AÑOS DE EXPERIENCIA (2013 – 2020) EN CLÍNICA FOSCAL – FOSCAL INTERNACIONAL

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con quimioterapia intraarterial a través de la arteria oftálmica en pacientes con retinoblastoma en FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL en el periodo 2013-2020

Justificación: La quimioterapia intraarterial cambió la estrategia de tratamiento para el retinoblastoma, proporciona una alta tasa de éxito para salvar el globo ocular y controlar el tumor. Con el fin de ampliar el conocimiento sobre la factibilidad de este sofisticado procedimiento en un país de ingresos medios como el nuestro, queremos presentar nuestra experiencia en pacientes del noreste de Colombia con retinoblastoma intraocular manejados con quimioterapia intraarterial supraselectiva.

Tipo de estudio: Se trata de un estudio descriptivo de cohortes basado en datos secundarios.

Población: Se incluirán todos los pacientes elegibles con diagnóstico de retinoblastoma desde el 1 de enero de 2013 hasta el 1 de septiembre de 2020 sometidos a quimioterapia intraarterial selectiva a través de la arteria oftálmica en FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL, será un estudio censal.

Resultados: Al evaluar el total de ojos de los 10 niños afectados por retinoblastoma fue del 65% (13/20 ojos), de los cuales 11 fueron tratados con quimioembolización. Se realizó la categorización de estadios según la clasificación internacional de retinoblastoma, observándose que de los 11 ojos llevados al QIA, el 63,64% (n=7) eran categoría D, seguido de la categoría E 27,27% (n=3) y la categoría C 9,09% (n=1). Al evaluar la supervivencia global, ningún paciente falleció y la mediana de seguimiento fue de 53 meses. La supervivencia media libre de enucleación fue de 23 meses, la primera enucleación de los 11 ojos después de la quimioembolización fue a los 6 meses.

Conclusiones: La quimioterapia intraarterial es una modalidad potente, segura y eficaz que puede reducir la tasa de enucleación en pacientes con retinoblastoma. Se observó mejor respuesta en el grupo C; sin embargo, sería ideal definir el riesgo/beneficio de dicho tratamiento para un mayor número de pacientes en etapas tempranas. Todos los pacientes del grupo E acabaron en enucleación, lo que refuerza los hallazgos de los diferentes estudios en los que la eficacia en estadios avanzados es baja y se prefiere la enucleación.

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF RETINOBLASTOMA: 8 YEARS EXPERIENCE (2013 – 2020) AT CLINICA FOSCAL – FOSCAL INTERNACIONAL

Objective: To evaluate the efficacy and safety of treatment with intra-arterial chemotherapy through the ophthalmic artery in patients with retinoblastoma in FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL in the period between 2013-2020

Justification: Intra-arterial chemotherapy changed the treatment strategy for retinoblastoma, it provides a high success rate for salvage of the eyeball and for tumor control. In order to expand knowledge about the feasibility of this sophisticated procedure in a middle-income country like ours, we want to present our experience in patients from northeastern Colombia with intraocular retinoblastoma managed with supraselective intra-arterial chemotherapy.

Type of study: This is a descriptive cohort study based on secondary data.

Population: All eligible patients diagnosed with retinoblastoma from January 1, 2013 to September 1, 2020 undergoing selective intra-arterial chemotherapy through the ophthalmic artery in FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL will be included, it will be a census study.

Results: When evaluating the total number of eyes for the 10 children affected by retinoblastoma, it was 65% (13/20 eyes), of which 11 were treated with chemoembolization. Stage categorization was performed according to the international classification of retinoblastoma, observing that of the 11 eyes taken to QIA, 63.64% (n=7) were category D, followed by category E 27.27% (n=3) and category C 9.09% (n=1). When evaluating overall survival, no patient died and the median follow-up was 53 months. The mean enucleation-free survival was 23 months, the first enucleation of the 11 eyes after chemoembolization was at 6 months.

Conclusions: Intra-arterial chemotherapy is a powerful, safe, and effective modality that can reduce the rate of enucleation in patients with retinoblastoma. Better response was observed in group C; however, it would be ideal to define the risk/benefit of such treatment for a larger number of patients in early stages. Group E patients all ended up in enucleation, which reinforces the findings of the different studies in which the efficacy in advanced stages is low and enucleation is preferred.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL PARA EL TRATAMIENTO DEL
RETINOBLASTOMA: EXPERIENCIA DE 8 AÑOS (2013 – 2020) EN CLINICA
FOSCAL – FOSCAL INTERNACIONAL**

**INVESTIGADOR:
EDWARD YESID RUEDA BADILLO
RESIDENTE DE RADIOLOGÍA E IMÁGENES DIAGNÓSTICAS**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN RADIOLOGÍA E IMÁGENES DIAGNÓSTICAS
BUCARAMANGA
2022**

**QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL PARA EL TRATAMIENTO DEL
RETINOBLASTOMA: EXPERIENCIA DE 8 AÑOS EN CLINICA FOSCAL –
FOSCAL INTERNACIONAL**

**DIRECTOR DE PROYECTO:
DR. DANIEL EDUARDO MANTILLA GARCÍA
RADIOLOGO ESPECIALISTA EN NEURORADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA**

**ASESOR EPIDEMIOLÓGICO:
DR. MIGUEL ENRIQUE OCHOA VERA
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE
SANTANDER**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN RADIOLOGÍA E IMÁGENES DIAGNÓSTICAS
BUCARAMANGA
2022**

AGRADECIMIENTOS

- DR. DAVID JOSE GARAY
ESPECIALISTA EN ONCO-HEMATOLOGIA PEDIATRICA
- DR. JUAN CARLOS SERRANO
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA PEDIATRICA
- DR. JUAN DAVID ARIAS
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA ONCOLOGICA
- DR. MELQUISEDEC GALVIS
ESPECIALISTA EN RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA
- POSGRADO DE RADIOLOGIA E IMÁGENES DIAGNOSTICAS UNAB
- COMPAÑEROS RESIDENTES
- MI FAMILIA (mi mayor apoyo)

LISTA DE SIGLAS

Sigla	Definición
ACI	Arteria carótida interna
ACR	Arteria central de la retina
AFG	Angiografía con fluoresceína
AIT	Ataque isquémico transitorio
AMM	Arteria meníngea media
AO	Arteria oftálmica
BRVO	Oclusión de la vena retiniana ramificada
C	Carboplatino
CRAO	Oclusión de la arteria central de la retina
ERG	Electroretinograma
IRSS	Sistema Internacional de Estadificación de Retinoblastoma (International Retinoblastoma Staging System)
LCR	Líquido cefalorraquídeo
M	Melfalan
Mtx	Metotrexato
NA	No disponible
NO	Nervio óptico
NVG	Glaucoma neovascular
OCT	Tomografía de coherencia óptica
QIA	Quimioterapia intra-arterial
Rb	Retinoblastoma
RE	Clasificación reese-ellsworth
RHE	Radoterapia de haz externo
RM	Resonancia magnética
RPE	Epitelio pigmentario de la retina
SNC	Sistema nervioso central
T	Topotecan
TC	Tomografía computarizada
UBM	Biomicroscopía de ultrasonido

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	11
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
2.2 JUSTIFICACIÓN	12
3.1 GENERALIDADES.....	13
3.2 EPIDEMIOLOGÍA	13
3.3 ETIOLOGÍA.....	15
3.4 PATOGENÍA	16
3.5 PATRÓN DE CRECIMIENTO	17
3.6 DIAGNÓSTICO.....	18
3.7 CLASIFICACIÓN	23
3.8 ANATOMÍA DE LA ARTERIA OFTÁLMICA.....	24
Variantes anatómicas:.....	26
Curso de la arteria oftálmica:	28
Ramas de la arteria oftálmica:	29
3.9 TRATAMIENTO	31
3.9.1 Quimioterapia intraarterial (QIA).....	33
3.9.1.1 Indicaciones:.....	34
3.9.1.2 Contraindicaciones:.....	35
3.9.1.4 Técnica:.....	37
3.9.1.5 Complicaciones:	41
Efectos secundarios sistémicos	42
Efectos adversos oculares	42
Resultado visual.....	43
4. ESTADO DEL ARTE.....	45
5. OBJETIVOS.....	47
6. METODOLOGÍA.....	48
7. ALMACENAMIENTO ELECTRÓNICO DE LA INFORMACIÓN.....	52
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	54
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	55

9. RESULTADOS.....	56
9.1 CARACTERIZACIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	56
9.2 ANALISIS BIVARIADO	60
10. DISCUSIÓN.....	64
11. CONCLUSIONES.....	68
12. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	69
13. FINANCIACIÓN Y CONFLICTOS DE INTERÉS.....	70
14. BIBLIOGRAFIA	71

1. INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma (Rb) es la neoplasia maligna intraocular primaria más común de la infancia. Aunque es una enfermedad potencialmente mortal, su tratamiento ha mejorado significativamente en los últimos tiempos. Si bien salvar vidas sigue siendo el objetivo principal, existe una tendencia creciente en todo el mundo hacia el rescate del globo ocular y la preservación de la visión. El manejo del Rb intraocular es un desafío. Se han utilizado múltiples modalidades de tratamiento para controlar esta neoplasia maligna fatal, desde la introducción de la quimioterapia intravenosa (IV) y la terapia focal, la braquiterapia en placa y la radioterapia de haz externo que tienen un papel establecido en casos seleccionados, hasta la enucleación que es uno de los procedimientos más comúnmente realizados en casos avanzados y además se ha reconocido la importancia de la terapia adyuvante postoperatoria para lograr mejores tasas de curación en niños con características histopatológicas de alto riesgo (1). A su vez se han empleado con éxito vías específicas de suministro de fármacos al ojo afectado, como la quimioterapia selectiva intraarterial e intravítrea, siendo una técnica relativamente nueva para el tratamiento del Rb avanzado. Este tratamiento se ha convertido en manejo de primera línea, dado que puede reducir significativamente la enucleación y minimizar la toxicidad de la quimioterapia sistémica (3). Por tanto, es cada vez más centros especializados están utilizando la quimioterapia intraarterial. En este estudio, presentamos la experiencia de nuestro centro y evaluaremos los factores que influyen en los resultados clínicos de los pacientes con retinoblastoma.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Rb, es el cáncer ocular más común en la infancia, es fatal si no se trata. El pronóstico de los pacientes con retinoblastoma en países de altos ingresos ha mejorado en los últimos 50 años, y ahora alcanza una tasa de supervivencia libre de enfermedad mayor al 90%, convirtiéndose en una enfermedad curable, y su atención se ha desplazado a hacia la recuperación ocular y a la mejora en la calidad de vida. Esto se atribuye a varios factores, que incluyen la creación de centros de referencia especializados, la decodificación de la base genética de la enfermedad, la formación de programas de detección y la introducción de quimioterapia. No obstante, en los países de ingresos bajos o medios donde surgen más del 80% de los casos de retinoblastoma global, el pronóstico es malo y se supone que esto se debe a un diagnóstico y tratamiento tardío, asociado a un sistema de salud tercerizado lo que retrasa aún más un oportuno tratamiento (1).

Se ha visto que, durante la última década, la quimioterapia intraarterial (QIA) desde la arteria oftálmica ha ganado popularidad en todo el mundo como una terapia prometedora en el Rb. Proporciona una alta tasa de éxito de salvamento del globo ocular y en el control del tumor, con un buen perfil de seguridad. Los medicamentos quimioterapéuticos se inyectan con precisión en la arteria oftálmica, minimizando su toxicidad sistémica. Desde entonces, ha permitido que se salven muchos ojos que anteriormente habrían requerido enucleación.

En todo el mundo, ciertos centros de referencia de Rb ahora consideran la QIA como el tratamiento de primera línea para Rb, o como terapia de segunda línea después del fracaso de la quimioterapia IV y otras intervenciones.

2.2 JUSTIFICACIÓN

En las últimas dos décadas, la quimioterapia IV combinada con tratamientos focales ha jugado un papel fundamental en el tratamiento del Rb en tumores menos avanzados, mientras que la enucleación aún es inevitable y era el tratamiento de elección en ojos con tumores avanzados. En el año 1987 se presentó un nuevo enfoque terapéutico para el Rb intraocular avanzado por medio de QIA selectiva con un catéter con balón (1). Con el tiempo, la QIA selectiva se perfeccionó aún más con la canulación del orificio de la arteria oftálmica con un micro catéter, que se conoce como quimioterapia intraarterial supraselectiva (2).

El advenimiento de la quimioterapia intraarterial cambió la estrategia de tratamiento con quimioterapia sistémica a localizada, altamente dirigida con complicaciones sistémicas mínimas. Estudios recientes han demostrado que la QIA ha logrado resultados alentadores en el tratamiento de la retinoblastoma intraocular, pero las indicaciones, ventajas y riesgos de este procedimiento aún no se han dilucidado. A pesar de su uso en aproximadamente 26 países en todo el mundo, hasta el momento hay un número muy limitado de publicaciones fuera de los principales centros de referencia sobre el uso de esta.

Por lo tanto, la experiencia de varios centros en países en desarrollo de diferentes regiones del mundo también es muy importante, porque la mayoría de los pacientes en estos países son admitidos con enfermedad avanzada. Para ampliar el conocimiento sobre la viabilidad de este sofisticado procedimiento en un país de ingresos medios como el nuestro, queremos presentar nuestra experiencia en pacientes del nororiente colombiano con Rb intraocular manejado principalmente con quimioterapia intraarterial supraselectiva, trabajando en conjunto con múltiples especialidades (oncología, oftalmología, radiología) para la mejoría diaria y el mayor conocimiento de una patología que aunque presente porcentajes bajos de prevalencia, sea tan mórbida y afecte la calidad de vida de pacientes a tan corta edad. Lo anterior enfocando dichos avances en pacientes del oriente colombiano.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 GENERALIDADES

El Rb es una neoplasia maligna intraocular de la retina de origen embrionario y es el tumor intraocular más frecuente en los niños. Contribuye aproximadamente el 4% de todos los cánceres pediátricos. Se describió en 1809 por James Wardrop como una entidad específica, mediante la disección de los globos oculares de los pacientes que fallecieron por esta patología, pudo verificar que el tumor provenía de la retina, y podía extenderse al nervio óptico y cerebro, como también de generar metástasis a distancia (3). Posteriormente fue renombrado como retinoblastoma en el año 1926 por la Sociedad Americana de Oftalmología después de que se llegó a un consenso general de que el tumor se originaba a partir de retinoblastos (3).

El gen de retinoblastoma (gen Rb) es el primer gen supresor de tumores que se encontró en humanos. Se ha confirmado que hay anomalías de la vía Rb en todas las células tumorales humanas. Anteriormente se consideraba que la formación de retinoblastoma se debía a la ausencia de función del gen supresor de tumores Rb1, Sin embargo, la investigación relacionada publicada por "Lancet Oncology" en 2013 demostró que la activación del protooncogen MYCN también conduce a su aparición (4).

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia en los Estados Unidos es aproximadamente de 1/16.000 – 1/34.000, diagnosticándose cada año alrededor de 250 a 350 casos nuevos de retinoblastoma. La incidencia de retinoblastoma acumulada a lo largo de la vida es de 1 por cada 20.000 nacidos vivos y el retinoblastoma supone que es el 4% de todos los cánceres pediátricos (5). En el Reino Unido, según los datos estadísticos de 1969 a 1980, la incidencia de Rb en nacidos vivos es de aproximadamente 1/

15,000–1/ 20,000 (6). En la actualidad, todavía carece de datos estadísticos en China. En 1980, Shen Fumin informó que la incidencia de Rb en Shanghai era de aproximadamente 1/11,800- 1/23,160. Actualmente se ha evidenciado un fenómeno epidemiológico en los países en vías de desarrollo, con una alta mortalidad en países de los continentes asiático y africano; y una incidencia relativamente alta en países de América Latina como Argentina, Brasil y México, asociándose a diagnósticos tardíos de la enfermedad y, por ende, a un peor pronóstico (6).

La tasa de ceguera presentada por el Rb es de aproximadamente el 5%, y este tumor la mediana de edad al diagnóstico es de 2 años y más del 90 % de los casos se diagnostica en menores de 5 años (7).

No hay diferencias étnicas, regionales y de género significativas para este tumor. La tasa de supervivencia de Rb es muy diferente en el mundo, que puede alcanzar el 95% en los países desarrollados, mientras que la tasa promedio es solo del 50% en todo el mundo (4). En conjunto, alrededor del 66 al 75% de los niños con retinoblastoma tiene un tumor unilateral y el resto bilateral. La afectación bilateral es más frecuente en niños pequeños, sobre todo en los diagnosticados antes de 1 año de edad y siempre es hereditaria. El riesgo de retinoblastoma puede aumentar en los niños concebidos mediante fecundación *in vitro* (4).

De acuerdo con el reporte del Instituto Nacional de Cancerología (INC) del 2010, el 26.4% de los casos nuevos de cáncer en niños de 0 a 4 años en Colombia fueron por retinoblastoma (66). La supervivencia está de acuerdo al nivel de desarrollo de los países, siendo de aproximadamente 30% en África, 60% en Asia, 80% en América Latina y 95-97% en Europa y América del Norte (67). Para el año 2015 las estadísticas del INC para Colombia mostraban una incidencia del Rb en un 3.7%. En la literatura en Colombia no es claro la incidencia o prevalencia de la enfermedad, se evidencian algunos datos aislados por boletines semanales epidemiológicos que se han reportado desde el año 2016 hasta la octava semana

del año 2019, concluyendo que, según el grupo de edad, en los menores de 1 año el Rb es el tumor más frecuente (68).

Otros datos reportados son de la ciudad de Cali para el año 2009 a 2013 donde evidencian que la frecuencia a los 5 años del retinoblastoma es de 5,3%, con una supervivencia observada global a 5 años de 75% (70).

Desde la introducción de la quimioembolización de la arteria oftálmica en 2006, se ha replicado en más de 40 países en todo el mundo, y muchos autores han enfatizado su ventaja sobre los tratamientos convencionales. Ha tenido éxito en evitar la enucleación en ojos con enfermedad unilateral avanzada, enfermedad bilateral (llamada "terapia en tándem"), desprendimiento de retina extenso, ojos con siembra vítrea y subretiniana. La quimioembolización ha disminuido la tasa de enucleación en ojos con Rb avanzado, además de aumentar significativamente la supervivencia ocular (71).

3.3 ETIOLOGÍA

Para la presentación del RB, se requieren al menos dos eventos mutacionales. La presentación del RB genotípico, consiste en una mutación en las células germinales y simultáneamente una mutación en las células somáticas (células retinianas). El RB no genotípico consiste en dos mutaciones en las mismas células somáticas retinianas.

Alrededor del 40% de los casos son genotípicos, que son heredados genéticamente por los padres de pacientes con Rb que son portadores de genes mutantes, o son causados por mutaciones en las células reproductivas de los padres normales. Este tipo es herencia autosómica dominante, en su mayoría es bilateral, típicamente con focos tumorales múltiples de la retina, y puede estar acompañado por un segundo tumor en otra parte del cuerpo.

La forma genotípica se asocia a pérdida de función del gen del retinoblastoma (*Rb1*) mediante mutación o delección. El gen *Rb1* se localiza en el

cromosoma 13q14 y codifica la proteína del retinoblastoma. Esta proteína tiene como función ser supresora tumoral que controla la transición de fase del ciclo celular y participa en la apoptosis y en la diferenciación celular.

Se han identificado muchas mutaciones causales diferentes, como translocaciones, deleciones, inserciones, mutaciones puntuales y modificaciones epigenéticas como la metilación génica. El tipo de mutación predisponente puede afectar la penetrancia y a la expresividad de desarrollo de retinoblastoma (4).

El 60% de los casos de Rb son de tipo no genotípico, debido a la mutación de las células de la retina del paciente. Este tipo generalmente no es genético, tiene un inicio relativamente tardío, con afectación unifocal y unilateral.

3.4 PATOGENÍA

Es un tumor de células pequeñas, redondas y azules y, por lo tanto, tiene similitud histológica con otros tumores del sistema nervioso infantil, incluidos el neuroblastoma y el meduloblastoma. Las células están compuestas principalmente de grandes núcleos basófilos y poco citoplasma. Es altamente proliferativo, lo que produce mitosis y necrosis. Las células pueden adoptar una forma poligonal e imitar adoquines cuando se empaquetan. A menudo, se pueden observar collares de células viables alrededor de un vaso sanguíneo, rodeado de células necrosadas. Los tumores muestran diversos grados de diferenciación. La diferenciación celular es principalmente en forma de rosetas Flexner-Wintersteiner y rosetas Homer Wright. Las rosetas Flexner-Wintersteiner están compuestas de una luz 'vacía' rodeada de celdas columnares. Las rosetas de Homer Wright consisten en células que rodean un lumen central formado por sus procesos. Si bien cada tipo es individualmente común en otros tumores neurales, la presencia dual de las rosetas Homer Wright y Flexner-Wintersteiner es patognomónica para el retinoblastoma (8).

La diferenciación celular no se ha relacionado de manera concluyente con el pronóstico y, por lo tanto, no forma parte de la evaluación histológica de los

tumores. Sin embargo, el grado de anaplasia evidente en el retinoblastoma se ha correlacionado con el pronóstico (9), pero esto aún no se ha convertido en parte de la evaluación histológica de rutina. La patología del TNM (pTNM) clasificación que determina el grado de participación tumor del nervio óptico, la coroides, la esclerótica y el segmento anterior (10,11,12). El alto riesgo de metástasis (pT3) se transmite por > 3 mm de tumor en la coroides (la capa vascular del ojo, debajo de la retina), tumor que se extiende más allá de la lámina cribosa del nervio óptico (el perforado o 'en forma de malla' estructura en la esclera a través de la cual las fibras del nervio óptico salen del ojo), o invasión significativa de la esclera. La enfermedad extra ocular (pT4) está marcada por un tumor en el extremo del nervio, afectación de la epiesclera o invasión de hueso, párpado, conjuntiva o músculo adyacentes (12).

3.5 PATRÓN DE CRECIMIENTO

Los patrones de crecimiento del Rb incluyen endógeno y exógeno. Los tumores endofíticos se originan en la superficie interna de la retina y crecen al interior del vítreo, aunque también pueden crecer como tumores suspendidos en el propio vítreo, lo que se denomina siembra vítrea (masas blancas de diferentes tamaños en la cavidad vítrea, al igual que una gran cantidad de bolas de nieve flotantes). Los tumores exofíticos se originan desde la capa retiniana externa y pueden causar desprendimiento retiniano. Los tumores infiltrantes difusos crecen dentro de la retina y permanecen planos, pero son menos frecuentes y pueden provocar neo vascularización del iris. Los tumores pueden ser también tanto endofíticos como exofíticos. Estos tumores pueden propagarse mediante extensión directa a la coroides o a lo largo del nervio óptico (NO) más allá de la lámina cribosa hasta el sistema nervioso central (SNC) o mediante diseminación hematogena o linfática a distancia, como a los huesos, la médula ósea y los pulmones (13).

3.6 DIAGNÓSTICO

La edad promedio para su diagnóstico es de 18 meses, y el 95% de los niños son diagnosticados a la edad de 5 años. La enfermedad es bilateral se diagnostica primero que la unilateral. Se presenta de manera característica como un reflejo pupilar blanquecino o leucocoria, siendo el síntoma de presentación más común y se observa por primera vez ante la ausencia del reflejo rojo durante la exploración del examen físico o en fotografía con flash a los ojos de los niños. Otros signos incluyen el estrabismo que es un síntoma que a menudo se presenta como un síntoma inicial, puede existir disminución en la visión, inflamación orbitaria, hifema e irregularidad pupilar. En algunos casos, el Rb también puede presentarse como buphthalmos, celulitis orbitaria aséptica o ptisis bulbi (ver tabla1). La proptosis y las masas orbitarias son signos de enfermedad avanzada, que puede ir acompañada de metástasis en el hueso, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central (14).

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	2008	20	62	-	85	(91)
Turquía	2008	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 1. Hallazgos más comunes en estudios realizados tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Retinoblastoma: a molecular, clinical and therapeutic approach. 2017.

Su diagnóstico se establece mediante hallazgos oftalmológicos característicos de una masa retiniana blanca-gris calcárea de consistencia friable y blanda. Por lo general, el diagnóstico del Rb se establece mediante la oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura, pero una evaluación completa precisa requiere una exploración con anestesia general por un oftalmólogo experto para conseguir una visualización completa de ambos ojos, que además permite fotografiar y mapear los tumores. El desprendimiento de retina o la hemorragia vítrea pueden dificultar la evaluación. Se debe realizar un examen de fondo de ojo dilatado de ambos ojos con

depresión escleral de 360 ° en todos los casos sospechosos. El tumor aparece como una masa elevada en el fondo (ver ilustración 2).

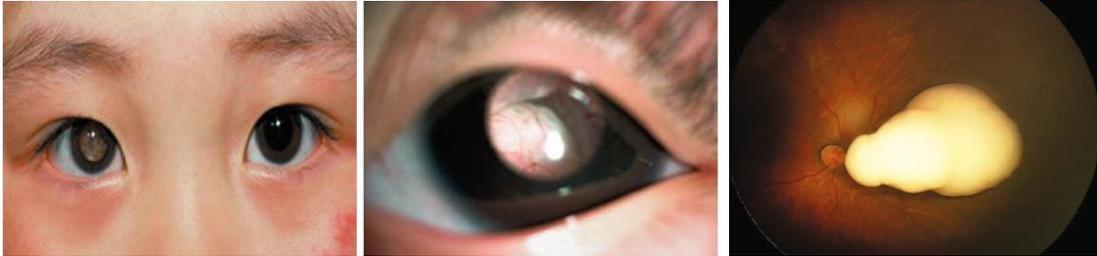


Ilustración 1 La manifestación clínica es la pupila blanca. Se pueden observar vasos retinianos anormales en la superficie del tumor debajo examen de microscopio con lámpara de hendidura imagen del fondo de ojo que muestra el tumor elevado. imagen no autorizada de Chawla B. (2020) *Retinoblastoma: Diagnosis, Classification and Management*. In: Khetan V. (eds) *Intraocular Tumors*. Springer, Singapore, N. Wang (ed.), *Integrative Ophthalmology, Advances in Visual Science and Eye Diseases* 3.

No obstante, pueden existir múltiples tumores en el mismo ojo, por lo que se requieren estudios con RetCAM que permite documentar el tumor y evaluar la respuesta a la terapia. Pueden estar presentes otros hallazgos, como la presencia de semillas vítreas y/o subretinianas, hemorragia vítrea, líquido subretiniano, desprendimiento de retina, etc. También es importante evaluar el segmento anterior y buscar hallazgos anormales como la neo vascularización del iris, pseudohipopón, catarata, ectropión uveae, hifema, siembra de iris por células tumorales, buphthalmos u otras anomalías. Se debe medir la presión intraocular. Algunos de estos ojos pueden tener una presión intraocular elevada, que podría deberse al glaucoma neo vascular, el desplazamiento anterior del lente con el bloqueo pupilar resultante y el cierre angular o la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular por las células tumorales (14).

El apoyo de imágenes diagnósticas juegan un papel importante en la confirmación del diagnóstico y en la diferenciación del Rb de otras condiciones, también ayudan a estadificar la enfermedad y evaluar la respuesta del tumor al tratamiento. Cuando

se considera un diagnóstico de Rb, debe diferenciarse de otras enfermedades como la catarata congénita, enfermedad de coats, persistencia de la vasculatura fetal, retinopatía del prematuro, desprendimiento de retina, hemorragia vítrea, *Toxocara canis*, coloboma y endoftalmitis endógena (14). Las diversas modalidades de imagen disponibles incluyen ecografía de barrido B, biomicroscopía de ultrasonido (UBM), angiografía con fluoresceína (AFG), tomografía de coherencia óptica (OCT), tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)(15).

Junto con el examen clínico, la ecografía B-scan(10 MHz) ayuda a establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos. En la ecografía, el retinoblastoma aparece como una masa elevada en el segmento posterior del ojo, con áreas de alta reflectividad interna debido a la calcificación dentro de la masa. También es muy útil en casos para diferenciar el Rb de otras afecciones comunes que pueden presentarse con leucocoria. Otras ventajas del ultrasonido incluyen su amplia disponibilidad, simplicidad de uso por parte de un oftalmólogo, no requiere anestesia y no presenta exposición a la radiación (16).

La UBM de alta frecuencia (20- 50 MHz) proporciona imágenes en vivo de alta resolución del segmento anterior de forma no invasiva. Además de los tejidos que se ven fácilmente, como la córnea, el iris y la esclera, las estructuras ocultas a la observación clínica. Se ha detectado que las imágenes por UBM documentan la enfermedad de forma temprana y también se usa antes de la quimioterapia intravítrea para buscar la extensión del tumor (17,18).

La AFG se puede realizar para tumores más pequeños que presentan vasos mínimamente dilatados en la fase arterial, la hiperfluorescencia presenta manchas en la fase venosa y la tinción es tardía. La OCT de dominio espectral de alta resolución de mano se ha evaluado en el retinoblastoma y se ha encontrado que es útil (19).

La TC actualmente tiene un papel más secundario y se prefiere optar por estudios sin radiaciones ionizantes. Se puede utilizar sobre todo para detectar calcificaciones o para el estudio de extensión extraocular en algunos casos. Sin embargo, se debe incluir con moderación debido al riesgo de exposición a la radiación ionizante, especialmente en pacientes con una mutación de la línea germinal *Rb1*, que ya tienen un mayor riesgo de segundos tumores primarios. Se reserva su uso para casos que no se visualice calcificación en la ecografía o en casos de presentación atípica.

La RM con contraste es la modalidad de imagen elegida en casos avanzados con sospecha de extensión extraocular para la evaluación de la extensión orbitaria, del NO y la extensión intracraneal. La RM tiene la ventaja de una resolución superior del tejido blando en comparación con la TC y no exponer al niño a la radiación. Existen varios estudios sobre la precisión diagnóstica de la RM en la predicción de la invasión del NO (20,21). Esta invasión del nervio óptico es evidenciada por el engrosamiento; invasión coroidea masiva evidenciada por engrosamiento o irregularidades, invasión escleral evidenciada por tejido que realza la señal más allá de la coroides e invasión intracraneal hacia la región supraselar (22). Sin embargo, la sensibilidad para detectar estas características de alto riesgo varía considerablemente. La RM también puede confirmar el diagnóstico de Rb al corroborar las calcificaciones observadas por ultrasonido o imagen de fondo (23) y puede detectar semillas vítreas o afectación del segmento anterior (22). Nuevamente, estos usos son particularmente valiosos cuando no es posible obtener imágenes del fondo de ojo.

En raras ocasiones, los niños con Rb tienen un tumor pineal (retinoblastoma trilateral) que pueden encontrarse en las imágenes. La RM también ha sido útil en la estadificación tumoral de pacientes que presentan celulitis orbitaria y en la diferenciación entre la inflamación de las capas y la invasión extraocular (24). La evaluación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la médula ósea no se realiza de

forma rutinaria y solo debe tener en cuenta si está indicado clínicamente o mediante estudios de imagen.

3.7 CLASIFICACIÓN

El Rb en su presentación puede ser intraocular o extraocular. La gestión adecuada requiere una correcta estadificación del tumor en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, la estadificación del Rb es esencial. En la década de 1960, las modalidades de tratamiento primario para el Rb fueron cirugía y radioterapia de haz externo (RHE). Fue durante este período que el Dr. Algernon Reese y el Dr. Robert Ellsworth desarrollaron un sistema de clasificación para el retinoblastoma intraocular la cual se basó en la localización, tamaño y multifocalidad de los tumores (Ver tabla 1). 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 (25).

Tabla 1 Clasificación Reese-Ellsworth(RE)

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

Recientemente, Chantada et al. proponen el Sistema Internacional de Estadificación de Retinoblastoma (International Retinoblastoma Staging System – IRSS) donde se toman en cuenta todas las formas posibles de presentación, incluyéndola afectación extraocular y las características anatomopatológicas que no son incluidas en la

clasificación de RE. Además de predecir los resultados de la quimioterapia con mayor precisión (26,27) (ver tabla 2).

Tabla 2 Sistema Internacional de Estadificación de Retinoblastoma

Grupo	Características
A	Tumor pequeño: menor de 3mm Tumor grande: mayor de 3mm
B	Tumor macular: menor o igual de 3mm de la fovea Tumor yuxtapapilar: localización yuxtapapilar Líquido subretiniano: menor o igual de 3mm del margen
C	Siembras focales:
C1	Siembra subretineal menor a 3mm del tumor
C2	Siembra vítrea menor a 3mm del tumor
C3	Siembra subretineal y vítreas menor a 3mm del tumor
D	Siembras difusas:
D1	Siembra subretineal mayor a 3mm del tumor
D2	Siembra vítrea mayor a 3mm del tumor
D3	Siembra subretineal y vítrea mayor a 3mm del tumor
E	Tumor extenso: Ocupando mas de la mitad del ojo Glaucoma neovascular u opacidad de los medios por hemorragia en cámara anterior, vítrea y subretineal. Invasión de la cámara anterior, de la órbita, de la esclera, de la coroides, del nervio óptico, del espacio subretineal.

Fuente: Kanski y Espinoza 2009.

3.8 ANATOMÍA DE LA ARTERIA OFTÁLMICA

El conocimiento de la anatomía detallada de la arteria oftálmica (AO) es esencial para comprender la fisiopatología, el enfoque de diagnóstico y las modalidades terapéuticas. Existen variaciones considerables en la anatomía de la AO, como los orígenes anómalos de la AO y las anastomosis entre la AO y las arterias adyacentes.

La AO es la primera rama intracraneal de la arteria carótida interna (ACI). Surge poco después de que el ACI emerge del seno cavernoso, sigue un curso intracraneal corto, atraviesa el canal óptico y entra en la órbita. Su diámetro mide entre 0,7 y 1,8 mm. Allí se ramifica en un patrón complejo y vasculariza el globo ocular y los tejidos perioftálmicos (ver ilustración 3). La rama más crítica de la AO es la arteria central de la retina (ACR) que vasculariza la retina y es de importancia

crítica para la visión, como también se encuentran las arterias ciliares posteriores laterales y mediales.

El suministro arterial de la cavidad orbitaria no proviene de un solo vaso, se conoce desde la vida embrionaria, que la órbita parece estar abastecida de un equilibrio de tres arterias, AO dorsal, AO ventral y arteria meníngea media (AMM) (ver ilustración 4).

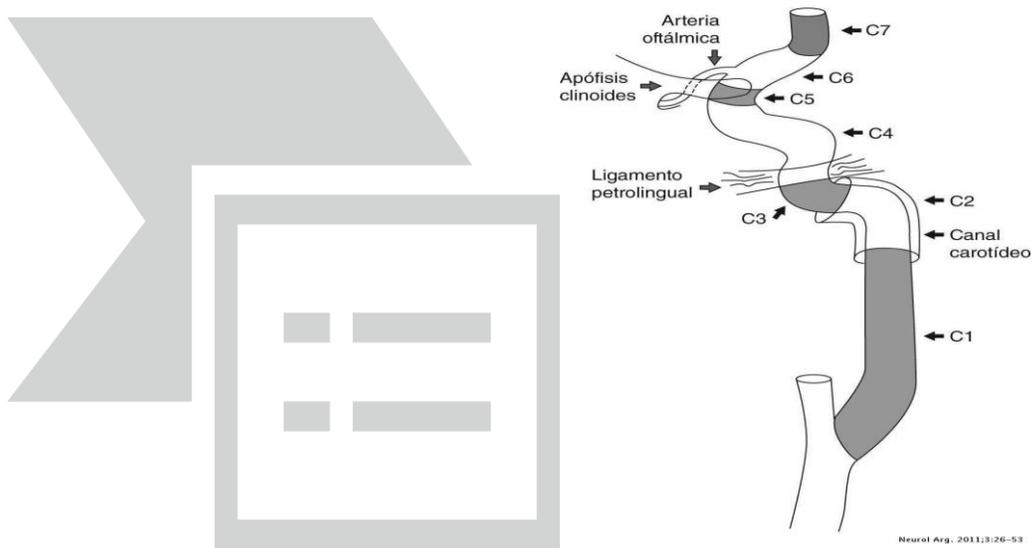


Ilustración 2 clasificación de Bouthillier la ACI se divide en 7 segmentos: C1(cervical), C2(petroso), C3 (lacerum), C4 (cavernoso), C5 (clinoideo), C6(oftálmico), C7 (comunicante).

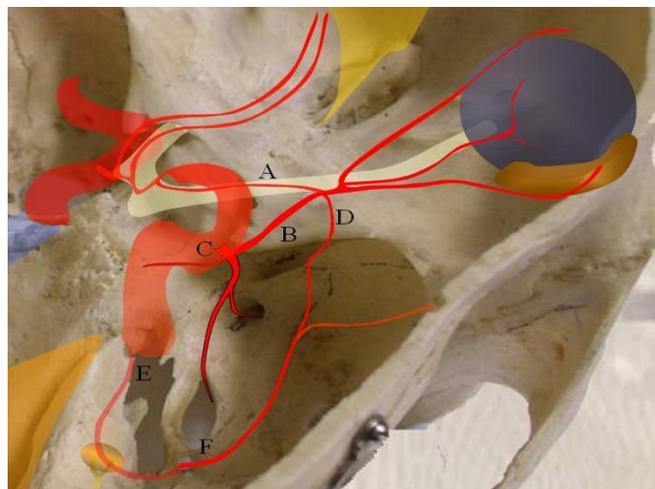


Ilustración 3 A - arteria oftálmica ventral, B - arteria oftálmica dorsal, C - tronco inferolateral, D - arteria meningo-oftálmica, E - arteria estapedial, F - precursor de la arteria meníngea media que se origina del sistema estapedial en este punto.

La OA dorsal, rama de la ACI intracavernosa en la etapa de 4 a 6 mm, ingresa a través de la órbita a través de la fisura óptica superior, en este mismo tiempo aparece la OA ventral de origen más craneal y entra a la órbita por el agujero óptico. En las etapas finales con diámetro de 16 a 18 mm, estas arterias se anastomosan generando la apariencia de la AO del adulto. La AMM originada de la arteria estapedial ingresa a la órbita a través de una fisura óptica superior o un canal separado que podría persistir en la vida adulta como el canal de Hyrtl y suministrar el contenido orbital (pero no del mismo ojo), terminando en la arteria lagrimal. El papel de la AO dorsal va disminuyendo y continua como rama del tronco inferolateral, mientras que la AO ventral por medio de anastomosis permiten dar origen a la OA en los adultos. LA AMM experimenta una compleja evolución propia con la eventual transferencia del territorio de la AMM de la carótida interna a los sistemas de carótida externa (28).

Variantes anatómicas:

Todas las anastomosis anteriores pueden ser completas o parciales. Por ejemplo, una arteria oftálmica de origen "habitual" puede irrigar el globo (y la arteria central de la retina) mientras que el AMM vasculariza la glándula lagrimal (en cuyo caso se denomina la variante meningolagrimal). Entonces, la variabilidad es la regla. Desde una perspectiva clínica, el vaso más importante es el que produce el rubor coroideo, aunque cualquier suministro variable a la órbita debería hacer una pausa antes de cualquier tipo de embolización. Existirán anastomosis intraorbitales entre sistemas separados y la embolización de la arteria central de la retina será un gran desastre. Por tanto, es indispensable conocer la anatomía y las posibles variaciones que se pueden presentar (ver ilustración 5 y 6).

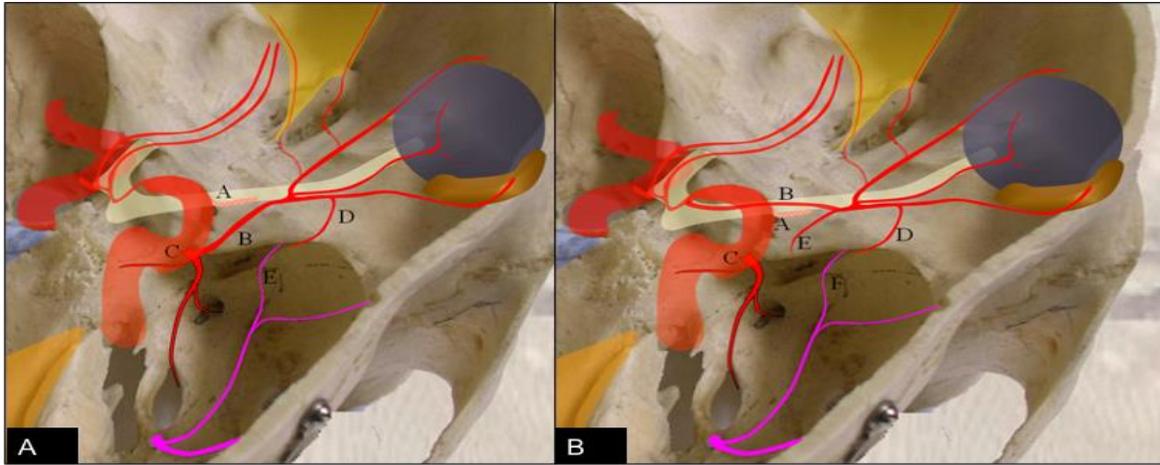


Ilustración 4 Variaciones

A) imagen de persistencia de la arteria oftálmica dorsal. A - sitio de origen de la arteria oftálmica "clásica"; B - arteria oftálmica dorsal; C – tronco inferolateral D - rama meníngea recurrente de la arteria oftálmica; E - rama meningo-oftálmica de la AMM

B) persistencia de la arteria oftálmica ventral. A - sitio de origen de la arteria oftálmica "clásica"; B - arteria oftálmica ventral; C - tronco inferolateral ; D - rama meníngea recurrente de la arteria oftálmica; E - rama tentorial recurrente de la arteria oftálmica; F - sucursales de AMM

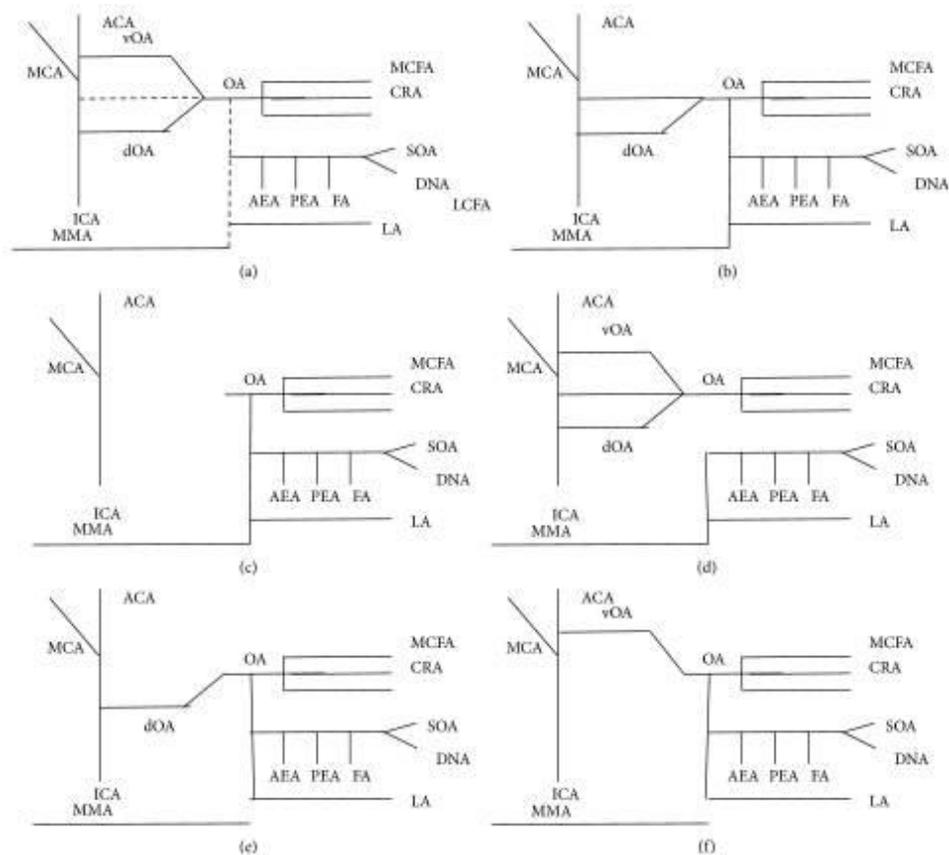


Ilustración 5 variantes anatómicas representación altamente esquemática del patrón de desarrollo de OA y las variaciones más comunes. (a) Descripción general. Las posibles anastomosis se representan con líneas punteadas. (b) Patrón anatómico típico. (c) OA procedente de MMA. (d) LA procedente de MMA. (e) OA dorsal persistente. (f) OA procedente de ACE u OA ventral persistente. ICA: arteria carótida interna, ACA: arteria cerebral anterior, MCA: arteria cerebral media, OA: arteria oftálmica, dOA: arteria oftálmica dorsal, vOA: arteria oftálmica ventral, CRA: arteria central retiniana, MPCFA: arteria ciliar posterior media, LPCFA: arteria ciliar posterior lateral, AEA: arteria etmoidal anterior, PEA: arteria etmoidal posterior, FA: arteria frontal, ADN: arteria nasal dorsal, SOA: arteria supraorbital, MMA: arteria meníngea media y LA: arteria lagrimal. Michalinos A, et al. Anatomy of the Ophthalmic Artery: A Review concerning Its Modern Surgical and Clinical Applications. Anat Res Int. 2015;2015:591961.

Curso de la arteria oftálmica:

Después de su origen, la AO sigue un curso intracraneal hasta que perfora la duramadre y entra al canal óptico. Después de su curso intracraneal, pasa por debajo del borde posterior del ligamento falciforme, y perfora la duramadre del

nervio optico (NO) por lo general inferiormente, y lateralmente y junto con el NO ingresa al canal óptico. Hasta un 6,7 % de los casos el origen de la OA por la ACI se encuentra anterior al ligamento falciforme, mientras que en casos muy raros (<3%) pasa a la órbita separada del NO, en un canal óseo separado (35). Una vez la arteria se encuentra intraorbital se divide en 3 partes, la AO sale del canal óptico inferior y lateralmente del NO y se dirige en estrecha relación y paralela a él (primera parte). Luego, pasa medialmente por encima (83%) o por debajo (17%) al NO (segunda parte). Finalmente, se separa a sus ramas medialmente al NO (tercera parte). El patrón de ramificación de la OA es muy complicado y prácticamente único, no solo entre las personas sino también entre los ojos de la misma persona.

Ramas de la arteria oftálmica:

- **La rama lagrimal:** (en realidad la suministra muchas ramas pequeñas para cuando llega a la glándula lagrimal), que se colateralizará con las ramas de la arteria temporal profunda anterior de la arteria maxilar interna a través de rutas transóseas o musculares. Esta es una vía muy común de reconstitución oftálmica / ACI a través de la arteria maxilar interna. Sus ramas son la arteria glandular (para glándula lagrimal), arteria palpebral lateral, una pequeña rama meníngea recurrente y ramas musculares.
- **Arterias etmoidales:** la división medial de la AO, emite las arterias etmoidales anterior y posterior, ingresan a la fosa craneal anterior por los respectivos agujeros. La anterior ingresa a través del agujero etmoidal anterior y se convierte en la arteria meníngea anterior. Suministra la irrigación de las células etmoidales y el periostio. La arteria etmoidal posterior irriga el oblicuo superior, el recto superior y medial y el elevador. A veces también irriga la nariz, los senos etmoidales, con menos frecuencia, la hoz del cerebro y la duramadre en la fosa craneal anterior, el periostio y el tejido areolar en la órbita, y muy raramente el seno esfenoidal.

- **Arteria central de la retina (ACR):** una verdadera arteria terminal sin colaterales. La ACR es una rama terminal que suministra la capa interna de la retina, manteniendo así un papel central en la visión. La oclusión produce una pérdida de visión permanente irreversible.
- **Rama tentorial recurrente:** una vía colateral importante que conecta la órbita con la fosa craneal media, colateralizando con la rama anteromedial del tronco inferolateral. Tanto la rama recurrente como la anteromedial son vestigios de la arteria oftálmica dorsal primitiva.
- **Rama meníngea recurrente:** rama importante de la división lateral (lagrimal) que puede colateralizar con la rama oftálmica de la arteria meníngea media y es un potencial AMM para la conexión oftálmica, a menudo visualizada en el contexto de oclusiones oftálmicas o ACI principales. Esta arteria tiende a salir de la órbita a través de su propio agujero, que cuando es lo suficientemente grande lleva el nombre de Foramen de Hyrtl.
- **Rama meníngea frontal anterior:** vasculariza la duramadre de la convexidad frontal, puede ser prominente en el establecimiento de meningiomas, etc.
- **Ramas inferiores** que suministran irrigación al músculo y otros tejidos, que pueden colateralizar con la rama orbitaria inferior distal de la arteria maxilar interna que sale a través del agujero infraorbital y la rama angular de la arteria facial.

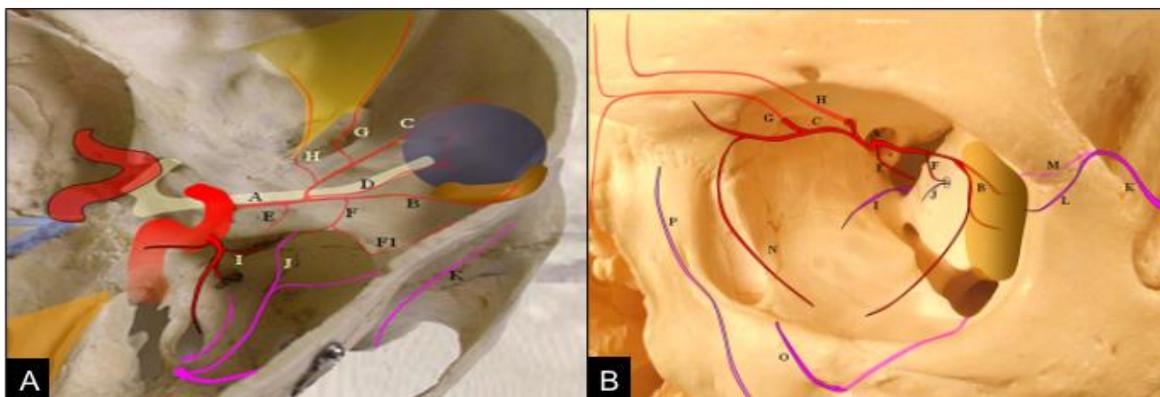


Ilustración 6 Visualización pictórica de la arteria oftálmica "clásica", vista intracraneal arriba y vista orbital abajo. A arteria oftálmica principal. B. rama lagrimal C. división medial de AO D. arteria central de la retina E. rama tentorial recurrente F. rama meníngea recurrente F1. Rama frontal meníngea anterior G. arteria etmoidal anterior H. arteria etmoidal posterior I. rama anteromedial del tronco inferolateral J. rama oftálmica de la arteria meníngea media K. ramas temporales profundas anteriores IMAX, L. ramas musculares rama lagrimal M. rruatas transoseas del lagrimal N. ramas inferiores

3.9 TRATAMIENTO

El retinoblastoma (RB) es una de las neoplasias malignas pediátricas con más alta tasa de curación. La supervivencia de los niños con Rb ha mejorado en la última década debido a la creciente conciencia sobre el cáncer infantil, los adelantos en las tecnologías y el manejo ajustado a protocolos (27,73,74).

El enfoque clínico en el tratamiento gira en torno al objetivo primario, ampliamente compartido por los especialistas en retinoblastoma, que es proteger la vida y prevenir la enfermedad metastásica, seguidos de la preservación del globo ocular y, finalmente, la optimización de la visión (75).

La enucleación sigue siendo el tratamiento estándar para los ojos con tumores con compromiso masivo, ojos clasificados como grupo E, algunos del grupo D, mala visualización del tumor, presencia de extensión extraocular, sospecha de invasión

del nervio óptico, tumores de la coroides y ojos con intento de salvamento fallido. En pacientes que presentan enfermedad intraocular, en especial, aquellos con compromiso ocular bilateral, la estrategia de un abordaje conservador para reducción tumoral con terapia combinada, que incluye, la administración de quimioterapia sistémica o en la arteria oftálmica y terapia local intensiva (crioterapia, aplicación de laser y braquiterapia) logró aumentar la tasa de preservación ocular (75,767).

El tratamiento depende de la carga (estadificación) de enfermedad intraocular según el sistema International classification of retinoblastoma (ICRB) utilizado para predecir el éxito de la quimiorreducción y la classification of the American Joint Committee on Cancer, enfermedad extraocular, la lateralidad de la enfermedad, el estado en la línea germinal del gen *RB1*, la posibilidad de conservar la vista, el deseo de los padres, la situación psicosocial, el nivel de experiencia y la disponibilidad de recursos institucionales.

En ausencia de enfermedad extraocular, la enucleación sola, es curativa en el 85-90% de los niños con retinoblastoma unilateral.

El retinoblastoma es una enfermedad muy quimiosensible; en general, la quimioterapia está indicada en pacientes con enfermedad extraocular, en el subgrupo de pacientes con enfermedad intraocular con criterios histológicos de alto riesgo y en pacientes con enfermedad bilateral junto con terapias focales agresivas. La quimioterapia sistémica, seguida de terapia local, también sigue siendo en estándar de tratamiento para retinoblastoma intraocular del grupo B o C (con algunas consideraciones a favor de terapia local-quimioterapia intraarterial, como los estadios tempranos con compromiso macular, los pacientes con retinoblastoma unilateral del grupo B o C si existe la experiencia y disponibilidad local y en mayores de 6 meses de edad o mayores de 6 kilos (77).

En las últimas tres décadas, los principales centros han disminuido sus tasas de enucleación en favor de las técnicas para rescate del globo ocular. El tratamiento dirigido en RB mediante la administración directa de agentes quimioterapéuticos en el ojo mediante canulación de la arteria oftálmica (OA) ha cambiado drásticamente el enfoque del tratamiento (78). El perfeccionamiento de estas estrategias ha dado lugar a tasas de curación sin precedentes y al salvamento del globo ocular en los centros donde se dispone de un grupo multidisciplinario y el equipo completo para tratar de forma adecuada los casos de retinoblastoma intraocular.

3.9.1 Quimioterapia intraarterial (QIA)

La quimioterapia intraarterial para el retinoblastoma es una modalidad terapéutica que permite la administración directa de agentes quimioterapéuticos a nivel intraarterial, por vía de la arteria oftálmica (79,80).

La técnica de infusión suprarselectiva de quimioterápicos por vía intraarteria oftálmica se ha impuesto como la manera más efectiva para el tratamiento del retinoblastoma intraocular. Es también conocida como quimiocirugía debido a la influencia crítica que tiene la técnica quirúrgica en su éxito. Se basa en la administración local de agentes quimioterápicos, con el fin de lograr una mejor penetración de las estructuras oculares, el aumento de la concentración local de fármacos con posible repercusión favorable en la eficacia, la reducción de dosis y la disminución de eventos adversos sistémicos y la mejora en la calidad de vida del paciente (81,82).

Esta técnica fue concebida por el Dr A. Reese en Nueva York mediante el uso de quimioterapia intracarotídea hace varias décadas (año 1958). Perfeccionada luego por el grupo japonés, donde se uso con el fin de evitar la enucleación en pacientes que no la aceptaban por razones culturales (83).

La técnica desarrollada por este grupo consistió en la aplicación de un catéter desde la arteria femoral hacia la arteria carótida y luego la arteria oftálmica, para la infusión de una solución de quimioterapia utilizando melfalán selectivamente en el ojo utilizando un catéter con balón (técnica no selectiva en la administración ocular ya que existen regiones vasculares intra-craneales que reciben altas dosis de melfalán a través de ramas cavernosas de la arteria carótida interna) (84,85,86).

La técnica japonesa de 'infusión selectiva de la arteria oftálmica' se desarrolló aún más en 'infusión intraarterial directa (arteria oftálmica)' bajo el trabajo pionero de Abramson y Gobin en Nueva York, NY en el Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center y New York-Presbyterian Hospital / Weill Cornell Medical Center bajo un protocolo aprobado por la junta de revisión institucional que comenzó en mayo de 2006. El informe inicial de Abramson sobre la técnica fue el primero verdaderamente selectivo por cateterismo directo de la arteria oftálmica que se pudo realizar de manera confiable, rápida, eficiente y segura en niños pequeños con Rb intraocular. (36).

3.9.1.1 Indicaciones:

La estrecha cooperación entre las diferentes especialidades formando un equipo multidisciplinario es fundamental para lograr el éxito del tratamiento en todos los estadios de la enfermedad.

Los estudios han demostrado que la técnica de cateterismo directo de la AO se puede utilizar con éxito como terapia primaria (es decir, ojos que no han recibido tratamiento previo) especialmente con enfermedad avanzada (Reese Ellsworth: Grupo IV / V, Clasificación Internacional de Retinoblastoma: Grupo D) en casos bilaterales ('terapia en tándem') y en ojos previamente tratados (radioterapia y quimioterapia sistémica) (86).

Indicada en: primera línea en ojos unilaterales sin tratamiento previo grupos C y D y ojos con enfermedad vítrea difusa. Segunda línea (rescate) en combinación con

IVItC para ojos refractarios a quimioterapia iv o radioterapia o progresión a pesar de terapia única o dual (87). En enfermedad bilateral que presenten un ojo grupo B o C y el contralateral del grupo D, se prefiere también el uso de quimioterapia intraarterial.

3.9.1.2 Contraindicaciones:

1. Ojos con glaucoma neovascular, hifema, hemorragia vítrea, celulitis aséptica preseptal u orbitaria.
2. Cualquier ojo grupo E (En estos pacientes, es preferible la enucleación)
3. Retinoblastoma unilateral del grupo D que presenten más del 2/3 de la retina comprometida con siembras vítreas diseminadas
4. Menores de 6 meses y menores de 6 kg no son candidatos a recibir quimioterapia intraarterial.
5. Pacientes con retinoblastoma bilateral y factores de riesgo en el ojo enucleado.
6. Evidencia radiológica de extensión del nervio óptico y extensión escleral.
7. Extensión extraocular u orbitaria del retinoblastoma
8. Retinoblastoma trilateral
9. Pacientes con metástasis sistémicas: hematógeno y sistema nervioso central.
10. Tumores susceptibles de termoterapia transpupilar focal, crioterapia y / o quimioterapia intravítrea.
11. Pacientes con retinoblastoma con coagulopatía o cualquier otra comorbilidad que contraindique el procedimiento.
12. Antecedente de anemia de células falciformes (anemia drepanocítica).

A diferencia de la quimioterapia sistémica IV, la QIA no tiene un efecto quimioprotector sistémico, ya que es un suministro localizado de fármacos quimioterapéuticos. El riesgo de micrometástasis sistémica permanece en la

enfermedad intraocular y extraocular avanzada. Las metástasis pueden pasar desapercibidas clínicamente en enfermedades avanzadas y presentar un mal pronóstico para salvar vidas con la QIA. Yousef *et al.* en su revisión sistemática informaron una tasa metastásica del 2,1% (13/613) después de la QIA (36).

3.9.1.3 Agentes intraarteriales utilizados para tratar el retinoblastoma

Los tres principales antineoplásicos para uso intraarterial (IAC) son melfalán, topotecan y carboplatino (ver tabla 3).

Melfalán. es un agente alquilante identificado como el más potente agente tumoricida entre 12 medicamentos útiles para retinoblastoma, es el fármaco de elección para QIA. La dosis (2,5 a 7,5 mg por infusión) se basa en edad del paciente (como una aproximación del tamaño del ojo). La dosis mayor se asocia significativamente con neutropenia. Melfalán se puede utilizar de forma sinérgica con topotecan (dosis: 0,2 a 4 mg por infusión) y / o carboplatino (dosis: 30-70 mg por infusión). Alternativamente, carboplatino y topotecán, o rara vez metotrexato, también se puede utilizar solo o en combinación (88)

Es esencial filtrar el melfalán antes de la inyección, ya que las partículas pueden embolizar / cristalizar los vasos oculares y provocar complicaciones que amenazan la visión.

El número de ciclos necesarios varía de 1 a 9 dependiendo del control del tumor, pero generalmente se planifican 3 ciclos a intervalos mensuales.

Topotecan. un derivado de camptotecina semisintético, es un inhibidor de la topoisomerasa 1 que fue popular para la quimioterapia periocular en la RB avanzada. El topotecan periocular tiene menos toxicidad local en los tejidos en comparación con el carboplatino periocular. La dosis recomendada es de 0.5 a 2 mg(89).

Carboplatino es un derivado a base de platino con menos efectos secundarios que su cisplatino precursor. Es uno de los medicamentos del protocolo quimioterapia

sistémica (PROTOCOLO VEC, vincristina, carboplatino y ciclofosfamida). También se usa como agente quimioterapéutico periocular. El carboplatino se usa en el protocolo de triple fármaco para quimioterapia intraarterial unilateral junto con melfalán y topotecan y en quimioterapia intrarterial bilateral, para evitar la toxicidad acumulativa de melfalán que conduce a mielosupresión (la dosis de melfalán se reduce con la adición de carboplatino sin comprometer el efecto antineoplásico). La dosis recomendada es de 15-30 mg. Se usa corticoides sistémicos (dexametasona 0.15 mg/kg) con el fin de prevenir el edema orbitario siempre que se usa carboplatino (90).

Tabla 3 Características de medicamentos

Medicamentos	Dosis estándar en mg	Rango de dosis en mg	Indicaciones
Melfalán *	5	3-7.5	- Medicamento de elección en los grupos B y C como agente único
Topotecan	1	1-2	- Rb avanzado con semillas vítreas difusas (grupos D y C)
Carboplatino	20	15-30	- Tandem IAC - para reducir la toxicidad acumulativa de melfalán, administrado alternativamente
			- Recurrencia después de Tratamiento secundario después del fracaso del tratamiento previo (quimioterapia IV, radioterapia de haz externo, braquiterapia de placa)
			- Respuesta subóptima a la combinación de melfalán y topotecan
			-Como parte de la terapia con tres medicamentos.(referencia 91)

* Melfalán debe filtrarse antes de la perfusión.

3.9.1.4 Técnica:

Técnicas a utilizar

La selección de arteria oftálmica se puede realizar mediante el acceso arterial femoral mediante una aguja de micropunción de calibre 21, con guía ecográfica, que luego se cambia por un dilatador de micropunción de 4 Fr y se conecta a un tuohyborst, proporcionando un equivalente de 2,9 Fr. A continuación, se hace

avanzar directamente un microcatéter Balt Magic de 1,2 Fr ó Medtronic Marathon de 1,5 Fr en la arteria carótida interna al nivel del ostium de la arteria oftálmica (72).

Se infunde continuamente una solución de 1 mg / 500 cc de verapamilo en solución salina heparinizada a una velocidad estimada de 20 cc / h al nivel del ostium de la arteria oftálmica, durante todo el procedimiento para minimizar el vasoespasmo por la manipulación del catéter. Se realizan infusiones de melfalán 3,5 a 5 mg, o agente dual, melfalán 3,5 a 5 mg y carboplatino 40 mg (72).

Por otro lado, otro de los procedimientos es acceder mediante la arterial femoral y se coloca un introductor de 4 Fr para seleccionar la arteria carótida común. Se hace avanzar el microcatéter a través del catéter de base de 4 Fr hasta la arteria carótida interna al nivel del ostium de la arteria oftálmica y luego se infunde un agente único, melfalán 3,5 a 5 mg(72).

Si no se puede seleccionar la arteria oftálmica, ya sea por vasoespasmo o por dificultad de acceso, se puede utilizar la arteria meníngea media u otras colaterales para intentar un paso adecuado. Se realiza un angiograma posterior, seguido de la administración de quimioterapia. Se realiza una angiografía arterial oftálmica postratamiento. Se retiran los catéteres y se logra la hemostasia mediante presión manual.

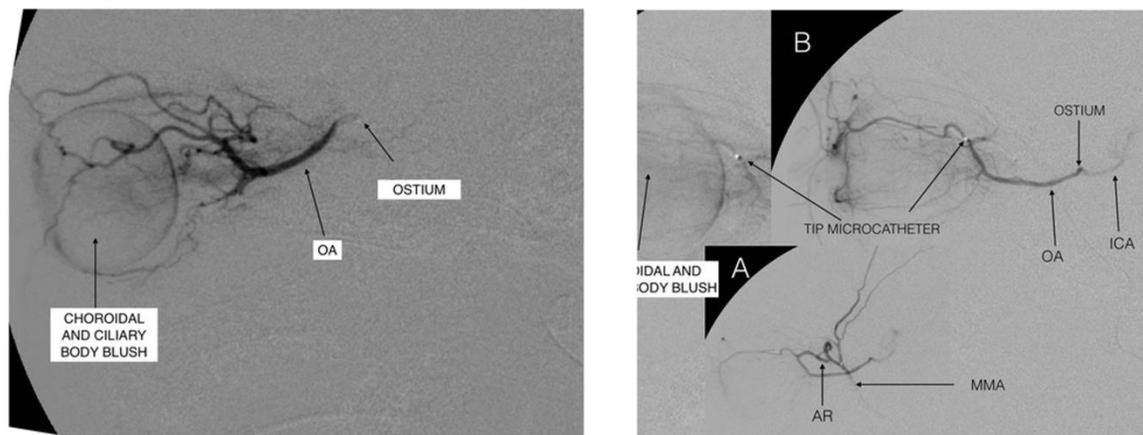


imagen tomada sin permiso de interv Neuroradiol. 2018 Feb;24(1):93-99.doi: 10.1177/1591019917738962.

Técnica en la institución

El procedimiento se realiza bajo anestesia general y todos los pacientes requieren intubación orotraqueal.

Una vez anestesiado el paciente recibirá 2 (dos) puff de oximetazolina 0.05% en la fosa nasal ipsilateral al ojo tratado (izquierdo).

Seguidamente se realiza acceso vascular en arteria femoral común guiado mediante ecografía doppler con sistema de micropunción 0.018 inch (MPIS Cook Medical) si el niño es mayor de 3 años se implanta introductor 4fr (Radiofocus Terumo, en menores dejamos introductor 4fr del sistema de micro-punción (MPIS Cook Medical) y se coloca válvula hemostática y se conecta goteo de solución salina al 0.9% a 20 gotas por minuto, una vez asegurado el acceso sin haber tenido complicaciones se realiza la anticoagulación con heparina sódica intravenosa (50 UI/kg de peso corporal) se hace control de ACT II, que debe estar en valores entre 200 – 250.

Cada hora que transcurre del acto quirúrgico se refuerza con dosis de mantenimiento de heparina sódica intravenosa, usamos valor de 15 UI por Kg de peso. Posteriormente se realiza cateterismo selectivo de la arteria carótida interna del lado afectado con micro catéter Magic 1.2 Fr y micro guía Hibrid 0.07 Inch y supra-selectivamente de la arteria oftálmica, lográndose ubicar de forma adecuada en el ostium realizado arteriografía supraselectiva con el objetivo de determinar el Blush coroideo, en caso de no ser observado se revisa la arteria meníngea media u otras colaterales para intentar un paso adecuado

La inyección del agente quimioterapéutico se realiza de la siguiente forma:

Los medicamentos quimioterapéuticos diluidos en 30 ml de solución salina normal (NaCl al 0,9%) se infunden lenta y manualmente durante 30 minutos de manera pulsátil para interrumpir el flujo laminar y la distribución homogénea de los medicamentos a lo largo del objetivo de la anatomía vascular. Se utiliza la infusión manual con técnica pulsátil (a razón de 1cm/ min) durante la infusión de los medicamentos, de esta forma se evita el reflujo hacia la arteria carótida común. El microcatéter se enjuaga entre cada una de las inyecciones de la quimioterapia.

Realizamos arteriografía cerebral en antero posterior y lateral después del procedimiento para excluir un evento tromboembólico.

La hemostasia de la arteria femoral se logra mediante compresión manual seguida de un vendaje compresivo. No se realiza reversión farmacológica de heparina, Se tiene en cuenta la colimación externa y secuencias vasculares de muy baja frecuencia y se anota la dosis en Gy acumulada.

Posteriormente se dejan con soporte de: Dextrosa 5% en SSN 500 ml con ClK 5 ml + 0,25g Sulfato Mg a pasar a 40ml/h y se debe vigilar de forma estricta el estado neurológico por el riesgo de accidente cerebro vascular, vigilar los puntos de punción y vigilar complicaciones secundarias a la administración de medio de

contraste (reacciones alérgicas, broncoespasmo transitorio, datos de extravasación de medicamentos, edema periorbitario).

Se solicitar función renal cada 12 horas por 24 horas, a las 24, 48 y 72 horas.

Actualmente, esta técnica es ampliamente aceptada y practicada en todo el mundo y se esta evitando avanzar la microguía en el interior de la arteria oftálmica para evitar disecciones traumáticas. Después del procedimiento, a los 7 a 10 días, se recomienda un recuento sanguíneo completo para todos los pacientes.

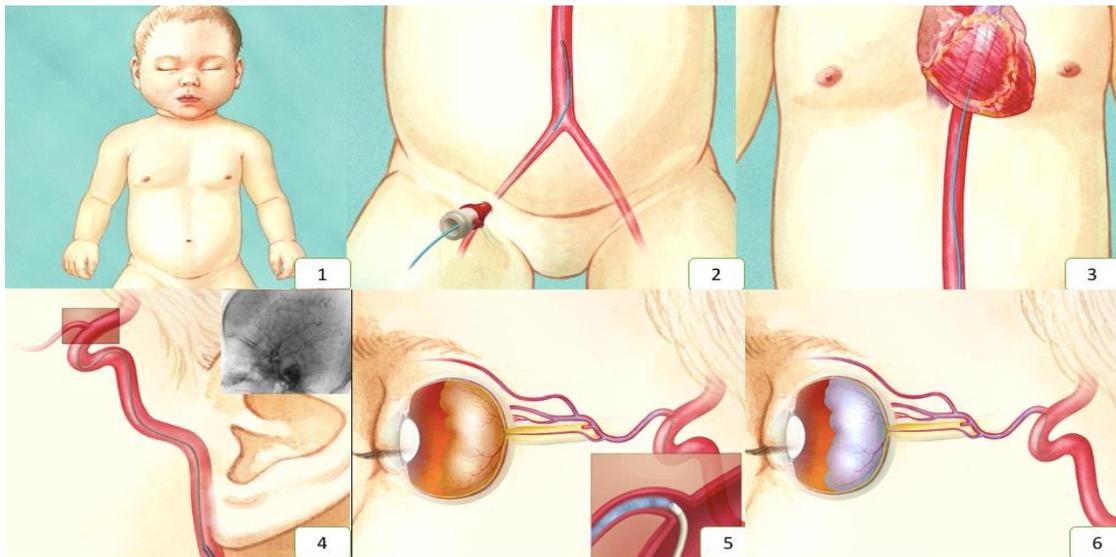


Ilustración 8. Técnica de quimioembolización

3.9.1.5 Complicaciones:

Al igual que con todas las técnicas nuevas, existen preocupaciones por los efectos adversos a corto y largo plazo. Los efectos adversos locales a corto plazo de la quimioterapia intraarterial incluyen edema de los párpados, ptosis, eritema cutáneo supra orbitario, edema, quemosis conjuntival, motilidad ocular restringida temporal,

desprendimiento de retina y obstrucción de la arteria oftálmica. Los efectos adversos sistémicos a corto plazo de la QIA incluyen fiebre, náuseas y citopenia transitoria leve.

Efectos secundarios sistémicos

Dentro de los estudios realizados, no ha habido informes de muertes, accidentes cerebrovasculares u otras complicaciones neurológicas, como tampoco se encuentra documentado segundas neoplasias. Si se ha evidenciado casos de enfermedad metastásica en pacientes en remisión (37). Hasta un 8 % de los procedimientos han informado broncoespasmo secundario a la anestesia. Por otro lado, el vasoespasmo de la arteria oftálmica y/u otros vasos también se ha informado durante el procedimiento angiográfico. Se ha visto un episodio de oclusión vascular transitoria de la arteria femoral superficial que se recanalizó con terapia con aspirina después de 1 semana, y en otro caso la presencia de un hematoma inguinal limitado.

Hasta un 11,4 % se ha notificado neutropenia significativa y principalmente cuando la dosis del melfalán excedió los 0,4 mg / kg de peso corporal (37). Se observó citopenia transitoria después del 15,7% de los tratamientos en una serie de Filadelfia, con recuperación espontánea en todos los pacientes sin necesidad de transfusión de productos sanguíneos (38). En comparación con la quimioterapia sistémica, ningún niño ha requerido la colocación de un catéter y tampoco los efectos adversos adicionales observados con la quimioterapia sistémica, como náuseas, vómitos, alopecia, mielosupresión severa, falta de crecimiento, toxicidad aguda y no se ha observado leucemia elógena.

Efectos adversos oculares

Los efectos evidenciados han sido transitorios, en los que se incluyen el edema periocular, blefaroptosis, hiperemia transitoria en la distribución de la arteria

supratroclear (presente en hasta el 16% de los pacientes, ahora reducida con la administración de un agente vasoconstrictivo a la mucosa nasal ipsilateral), epífora, pérdida temporal de pestañas, congestión orbitaria transitoria con disfunción muscular extraocular, pero nunca como efectos secundarios permanentes (39).

Es difícil atribuir los cambios en la vasculatura retiniana a la quimioterapia intra-arterial, dado que muchas veces estos ojos han recibido tratamientos previos extensos que incluyen quimioterapia sistémica, terapia con láser, crioterapia y han tenido un desprendimiento de retina con algunos casos corregidos quirúrgicamente. Dado que estos cambios pueden estar atribuidos a el efecto del tumor, desprendimiento de retina, tratamiento previo, efecto del fármaco de la QIA, la administración inadecuada de la QIA (incluido el posible 'flujo en cuña' que causa una alteración rápida del flujo y la presión en el vaso canulado resultando en hemorragias retinianas), o una combinación de los factores antes mencionados.

Resultado visual

En general, el 70% de los ojos han mostrado lecturas en el electroretinograma (ERG) estables antes y después del tratamiento con QIA, el 20% muestra mejoría y el 10% muestra respuestas de empeoramiento. En los ojos que presentan desprendimiento de retina, aproximadamente el 30% muestra una mejora en las pruebas de ERG (40,41).

En un centro en Suiza ha informado sobre resultados de agudeza visual. Aunque se trataron 13 ojos, solo 10 ojos estaban disponibles para la prueba debido a la edad del paciente joven y el seguimiento limitado. Todos menos un ojo tenía una visión mejor que 20/400, la mitad tenía una visión mejor que 20/100 y dos ojos tenían una visión de 20/32(42).

La exposición acumulativa a la irradiación del fluoroscopio durante el procedimiento es importante saberla, especialmente por su efecto potencial en niños con

retinoblastoma con mutación en la línea germinal. Está bien establecido que la exposición a la radioterapia aumenta el riesgo de segundos cánceres en el Rb de mutación de la línea germinal. En el estudio de 2010 de Rajakrishnan Vijayakrishnan et al, evidenciaron que el cristalino es la estructura con mayor riesgo de efectos secundarios de radiación posterior a la terapia con quimioterapia arterial. Según estudios previos, la exposición acumulativa de 0.5 Gy, es cristalino está en riesgo de desarrollar cataratas. La irradiación estimada al lente ocular con el tratamiento es de aproximadamente 0,16 Gy por sesión de quimioembolización. Por lo tanto, el umbral tóxico no se alcanza hasta después de aproximadamente 4 sesiones de tratamiento con la quimioembolización. La cantidad de radiación a otros órganos durante la fluoroscopia para la quimioterapia intraarterial, incluido el cerebro, la tiroides, la médula ósea y las gónadas, permanece tan baja durante las sesiones de tratamiento individuales que es poco probable que se alcancen los umbrales de irradiación tóxica establecidos para estos órganos incluso después de repetidos tratamientos (43). En una gran cohorte japonesa de 408 ojos con Rb tratados con 1 a 18 sesiones de infusión selectiva (pero no supraselectiva) de la arteria oftálmica, con seguimiento a largo plazo (mediana 79 meses), la incidencia de cataratas y cánceres secundarios no fue mayor de lo que de otro modo se esperaría sin exposición fluoroscópica, su incidencia acumulada de neoplasias secundarias fue del 1,3% a los 5 años (253 pacientes), 4,8% a los 10 años (113 pacientes) y 5,8% a los 15 años (31 pacientes) (44).

4. ESTADO DEL ARTE.

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos como PUBMED, BJM, Cochrane, Scielo y LILACS con el fin de encontrar estudios que describieran los resultados del tratamiento con quimioterapia arterial.

Tabla 4. Estado del arte.

Autores (año, país)	Años de estudio	No de ojos	No total de cateterizaciones (% de éxito)	No. de sesiones mediana (rango)	Medicamentos	Indicación (No de ojos)	Salvamento ocular en%	Salvamento ocular general en%	Metástasis n(%)	Muerte n(%)	complicaciones	Seguimiento medio en meses
Suzuki (2011, Japón)(1)	1998-2007	408	1469 (98,8)	3 (1-18)	MTx	Secundario	60	60	8(2)	12(3)	Edema periorbitario, Celulitis orbitaria severa, Atrofia coriorretiniana difusa, Bradicardia, Broncoespasmo	74
Gobin(2011, EE.UU.)(37)	2006-2010	95	259 (98,5)	3(1-7)	M, T,C	Primaria (39) Secundaria (56)	82 59	70	2(2)	0(0)	Edema periódico, Hiperemia Retinopatía vascular, Catarata, Pérdida de pestañas	13
Peterson(2011, EE. UU.)(45)	2008-2009	17	26 (100)	1,4 (1-2)	MTx	Secundaria (17)	76,5	76,5	0 (0)	0 (0)	Hemorragia vítrea retrasada	8.6 (media)
Munier (2011, Suiza)(42)	2009-2013	13	31 (96,8)	3 (1-3)	MTx	Primaria (9) Secundaria (4)	100 100	100	0 (0)	0 (0)	Vasculopatía coroidea, Desprendimiento de Retina, Émbolos arteriales retinianos, Hemorragia vítrea	7 (media)
Muen(2012, Reino Unido)(46)	2008-2010	15	N / A	2 (1-3)	MTx	Secundaria (15)	80	80	0 (0)	0 (0)	edema orbital, hiperemia de la frente del desprendimiento de retina parálisis 3 er nervio craneal, pérdida RPE Epistaxis, reacción anafilactoide	7
Thampi (2013, EE. UU.)(47)	2010-2012	20	40 (100)	2,5 (1-5) *	MTx	Primaria (12) Secundaria (8)	66,5 87,5	70	0 (0)	0 (0)	Edema / eritema de Párpados, Dacriohemorraja, Hemorragia vítrea, Catarata, Atrofia coroidea, AO espasmo, Neutropenia, Broncoespasmo	15*
Venturi (2013, Italia)(48)	2008-2010	39	146 (96)	NA (1-9)	MTx	Primaria (17) Secundaria (24)	41 96	79	0 (0)	0 (0)	Edema de párpados, hiperemia Ptosis, Retinopatía, Estrabismo, Pérdida de pestañas, Alopecia frontal, Atrofia coroidea, Toxicidad sistémica	1-27
Shields (2014, EE. UU.)(49)	2009-2013	70	198 (99,5)	3 (1-7)	M, T, C	Primaria (36) Secundaria (34)	72 62	67	0 (0)	0 (0)	Edema de párpados Bleferoptosis, Hiperemia de la frente, Alopecia del cuero cabelludo, BRVO Oclusión vascular coroidea parcial Neuropatía óptica Hemorragia vítrea Tisis bulbi Espasmo de AO Oclusión de AO	19
Taich (2014, Argentina)(50)	2011-2013	27	66 (NA)	N / A	M, T	Primaria (5) Secundaria (22)	100 59	77,8	0 (0)	0 (0)	parálisis 3 rd N. craneal, toxicidad hematológica	11,7
Parareda (2014, España)(51)	2008-2012	12	33 (94)	2,5 (1-5)	MTx	Primaria (12)	58	58	0 (0)	0 (0)	Esclerosis arteriolar difusa, Hipertrofia de RPE, Atrofia retiniana parcial, Espasmo de AO	29.5

Ghassemi (2014 , Irán)(52)	2009-2012	24	N / A		M,T,C	Primaria (6) Secundaria (18)	84 56	62,5	0 (0)	0 (0)	edema Párpado, hemorragia vcoroidea isquemia ,OACR Retinal hemorragia, Desprendimiento de retina NVG, Ptosis, Retinal fibrosis ciclítica membrana, Tisis	16,8
Ong (2015, Taiwán)(53)	2010-2013	17	49 (91)	2,8 (1-6)		Primaria (6) Secundaria (11)	66,5 54,5	59	3 (17,5)	2 (1)	Edema , oclusión de la arteria retiniana coriorretiniana atrofia vítrea hemorragia, 3 rd nervio parálisis, 6 ° parálisis del nervio	22
Akyuz (2015, Turquía)(54)	2011-2014	56	N / A	2.3 (media) 1-7	MTx	Primaria (44) Secundaria (12)	75 64	66	2 (3.5)	2 (3.5)	Inflamación transitoria del párpado Quemosis Conjuntival, Ptosis, Hiperemia en la frente Limitación de la motilidad ocular Proptosis leve, Alteración del RPE,Atrofia óptica	
Abramson (2016, EE. UU.)(55)	2008-2015	120	418 (NA)	3.4 (media) (1-11)	M, T, C, Mtx	Primario (60) Secundario (60)	NA	97	0 (0)	1 (0.8)	neutropenia	36
Tuncer (2016, Turquía)(56)	2011-2015	24	76 (97,3)	3 (2-5)	M, T, C	Primario (Grupo D)	67	67	0 (0)	0 (0)	Edema de párpados Ptosis, Hiperemia en la frente, Atrofia coriorretiniana,Desprendimiento de retina, Hemorragia vítrea	29
Michaels (2016, EE. UU.)(57)	2008-2013	19	87(100)	5 (media) (2-10)	M, T, C	N / A	NA	58	0 (0)	0 (0)	Eritema localizado,Edema de párpados Pérdida de pestañas/ cejas Hiperpigmentación de la piel de la frente Quemosis Conjuntival,Neutropenia, Broncoespasmo, Anafilaxia por carboplatino	13
Leall (2016, México)(58)	N / A	11	N / A	3 (todos los ojos)	M, T	Secundario	55	55	0 (0)	0 (0)	Accidente cerebrovascular, Náuseas, vómitos	57 (media)
Reddy (2017, Reino Unido)(59)	2013-2015	9	27 (NA)	3 (2-4)	M,T	Secundario	66	66	0 (0)	0 (0)	Episodio autónomo, Ptosis Parálisis temporal del 6º nervio, Isquemia coroidea	21
Chen (2017, China)(60)	2011-2013	107	343 (98,5)	3,1 (2-5)	M,T	Primaria (30) Secundaria (77)	93 79	78.5	0 (0)	0 (0)	Edema del párpado, Congestión conjuntival, Hemorragia retiniana Hemorragia vítrea Vasculopatía Retiniana, Espasmo de AO Mielosupresión transitoria	13,6 (media)
Rishi (2017, India)(61)	2013-2016	10	38 (NA)	4 (3-5)	M,T	Primario (2) Secundario (8)	100 75	80	0 (0)	0 (0)	Pigmentación en la frente, AO espasmo, BRVO, Catarata, Atrofia óptica	28
Ammanuel (2018, EE. UU.)(62)	2010-2017	43	125 (100)	2.8	M,T,C	N / A	N/A	35	0 (0)	0 (0)	lctus, Toxicidad sistémica	31.8
Hua J (2018, China)(63)	2013-2015	84	200 (94,5)	2,8 (media)	M,T	Secundario	30	30	0 (0)	0 (0)	Edema del párpado, Hemorragia vítrea, Vasculopatía retiniana AO espasmo, Vómitos transitorios Mielosupresión transitoria	14.2 (media)
Radros (2018, Suecia)(64)	2012-2015	11	39 (77)	N / A	MTx	N / A	73	73	0 (0)	0 (0)	Embolia cerebrovascular,Efectos renales,Hematoma de ingle, Párpado / edema periocular, Heteroforia, Exoftalmos, Ptosis, Eritema periorbitario, Espasmo de OA Insuficiencia visual transitoria, Papiledema, Desprendimiento de retina	N/A
Rojanaporn (2019, Tailandia)(65)	2009-2017	27	80 (94)	3 (1-7)	M,T,C	Primaria (7) Secundaria (20)	57 50	52	1(3.7)	1(3.7)	AIT, Vasculopatía oclusiva,Hemorragia vítrea Precipitación de la arteria retiniana, Estrabismo	32 (media)

Calculado a partir de las estadísticas disponibles en la publicación. M = melfalan; T = topotecan; C = carboplatino; Mtx = metotrexato; NA = no disponible; AO = arteria oftálmica; RPE = epitelio pigmentario de la retina; CRAO = oclusión de la arteria central de la retina; NVG = glaucoma neovascular; BRVO = oclusión de la vena retiniana ramificada; AIT = ataque isquémico transitorio

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

- Evaluar la respuesta, resultados y complicaciones del tratamiento con quimioterapia intraarterial selectiva a través de la arteria oftálmica en pacientes con retinoblastoma en FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL en el periodo entre 2013-2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la supervivencia ocular libre de enucleación a los 12 meses en pacientes con retinoblastoma en FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL en el periodo entre 2013-2020.
- Caracterizar y describir el tratamiento de pacientes con retinoblastoma a los cuales se les realizó quimioterapia intraarterial selectiva a través de la arteria oftálmica en FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL, en cada paciente y para cada ojo tratado.
- Caracterizar y describir la técnica, medicamentos utilizados, dosis, número de ciclos, efectos adversos en cada paciente con retinoblastoma a los cuales se les realizó quimioterapia intraarterial selectiva a través de la arteria oftálmica en FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL.
- Evaluar y describir las variantes anatómicas de los pacientes con retinoblastoma a los cuales se les realizó quimioterapia intraarterial selectiva a través de la arteria oftálmica en FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL

6. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO.

- Se trata de un estudio descriptivo de cohorte basado en datos secundarios

POBLACIÓN:

- Se incluirán todos los pacientes elegibles con diagnóstico de retinoblastoma del 1 de enero de 2013 al 1 de septiembre de 2020 llevados a quimioterapia intraarterial selectiva a través de la arteria oftálmica en FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL, será un estudio censal.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

Criterios de Inclusión:

- Todo paciente con diagnóstico de retinoblastoma en cualquier estadio entre las edades de 0-18 años a quien se le realice quimioterapia intraarterial selectiva a través de la arteria oftálmica en FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL.

Criterios de Exclusión:

- Datos incompletos sobre las variables de interés.

8.4 MUESTRA.

Se tomarán todos los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma llevados a quimioterapia intraarterial selectiva a través de la arteria oftálmica en FOSCAL- FOSCAL INTERNACIONAL entre el 1 de enero de 2013 al 1 de septiembre de 2020.

Cálculo de la muestra

Estimar una proporción

$$n \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

Alfa (α) 0.05

Proporción estimada (p) 0.45

Error de estimación (d) 0.2

CALCULAR

Mínimo tamaño muestral requerido: 24

Basado en los datos del estudio de González y colaboradores, con un nivel de significancia alfa de 0,05, una proporción estimada (p) de éxito de respuesta completa del 45%, con un error de estimación(d) de 0,2, el tamaño será de 24 pacientes. Nuestro estudio se incluirá la totalidad de pacientes registrados en la base de datos, en caso de no encontrar diferencias estadísticamente significativas, se calculará el poder de la estimación obtenida para verificar la potencial de presentación error tipo II.

8.5 VARIABLES

Se describen las variables a tratar en la tabla 5.

Tabla 5. Operacionalización de las variables de interés

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	FUNCION	TIPO SEGÚN NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION
Edad	Edad al momento del diagnóstico	Independiente	Cuantitativa, razón	Años (< 2 años en meses)	Numero entero
Edad	Edad al primer manejo quimioembolización	Independiente	Cuantitativa, razón	años	Numero entero
Genero	Diferencias biológicas y elementos sexuales que diferencia entre el hombre y la mujer	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Hombre Mujer	Hombre = 0 Mujer = 1
Peso	El peso del cuerpo humano se refiere a la masa o el peso de una persona en Kg previo al tratamiento	Independiente	Cuantitativa razón	Kg	Numero entero
Compromiso hereditario	Determinar etiología de la retinoblastoma	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	esporádico familiar	esporádico = 0 familiar = 1
Estado del ojo lateralidad	Determinar si existe compromiso ocular único o bilateral	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Unilateral Bilateral	Unilateral=0 Bilateral=1
Lateralidad	Determinar lateralidad del ojo afectado	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Derecho izquierdo	Derecho=0 Izquierdo=1
Estado del ojo contralateral	Establecer si el ojo contralateral al procedimiento presenta compromiso de Rb	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Normal Comprometido	Normal=0 Comprometido=1
Siembra retiniana	Existencia de siembra en retina	independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	No si	No=0 Si=1
Siembra vítrea	Existencia de siembra a nivel vítreo	independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	No si	No=0 Si=1
Desprendimiento de retina	Coexistencia de desprendimiento de retina	independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	No si	No=0 Si=1
Clasificación según el sistema internacional retinoblastoma	Escala de clasificación del retinoblastoma	Independiente	cualitativa ordinal	Grupo B Grupo C Grupo D Grupo E	Grupo B=0 Grupo C=1 Grupo D=2 Grupo E=3
Tratamiento antes de la quimioterapia intraarterial	Establecer si el paciente con Rb requirió tratamiento previo a la terapia con QIA	Independiente	cualitativa nominal politómica	ninguna quimioterapia sistémica laser quimioterapia periocular	Ninguna=0 Quimioterapia sistémica=1 Laser=2 quimioterapia periocular=3
Numero de ciclos quimioembolización	Número de veces que requirió del tratamiento con QIA	Independiente	cuantitativa, razón	1,2,3,4,5,6	Numero entero
Tratamiento QIA	Establecer si el tratamiento realizado es por primera vez	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	primario secundario	Primario=0 Secundario=1
Cateterismo procedimiento exitoso	Establecer el éxito de la terapia con QIA	dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	No si	No=0 Si=1
Respuesta a tratamiento	Establecer el tipo de la terapia con QIA realización de enucleación	dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Respuesta completa Respuesta parcial	no enucleación=0 enucleación=1
Técnica de cateterización	Determinar en qué arteria se realiza el procedimiento	Independiente	Cualitativa Nominal Politómica	arteria oftálmica menígea media ambas	arteria oftálmica=0 menígea media=1 ambas=2

Medicamentos dosis	Determinar que quimioterapéutico se utilizó en el procedimiento	Independiente	Cualitativa Nominal Politémica	Melfalán carboplatino Topotecán	Melfalán=0 carboplatino=1 Topotecán=2
Complicaciones con el cateterismo	Presencia alguna complicación inherente al procedimiento	independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	No si	No=0 Si=1
Complicaciones oculares adversas	Presencia alguna complicación ocular posterior a la terapia	Independiente	Cualitativa Nominal Politémica	Nada Edema del párpado Congestión de la conjuntiva bulbar Desgarro excesivo Hemorragia subretiniana Espasmo de la arteria oftálmica Hemorragia vítrea Vasculopatía retiniana	Nada=0 Edema del párpado=1 Congestión de la conjuntiva bulbar=2 Desgarro excesivo=3 Hemorragia subretiniana Espasmo de la arteria oftálmica=4 Hemorragia vítrea=5 Vasculopatía retiniana=6
Complicaciones Sistémicas	Presencia alguna complicación sistémica posterior a la terapia	Independiente	Cualitativa Nominal Politémica	Nada Náuseas y vómitos Fiebre Isquemia de extremidades (oclusión de la arteria femoral) Reacción anafiláctica Mielosupresión transitoria Otros	Nada=0 Náuseas y vómitos=1 Fiebre =2 Isquemia de extremidades (oclusión de la arteria femoral) =3 Reacción anafiláctica=4 Mielosupresión transitoria=5 Otros=6
Metástasis	Determina si el paciente presenta metástasis posterior al tratamiento	independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	No si	No=0 Si=1
Muerte	Determina si el paciente falleció en un periodo de 90 días posterior a tratamiento de quimioembolización	independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	No si	No=0 Si=1

7. ALMACENAMIENTO ELECTRÓNICO DE LA INFORMACIÓN

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Para que el proyecto pueda ser ejecutado es necesario realizar un anteproyecto, el cual se pasará por el comité de postgrados y por el comité de ética de la clínica FOSCAL/FOSCAL INTERNACIONAL, se procederá a solicitar la base de datos previamente recolectada en el servicio de radiología, la cual se encuentra anonimizada, de ella se tomarán solo las variables de interés recolectadas entre el 1 de enero de 2013 al 1 agosto de 2020

Posteriormente, la base de datos se analizará a través de un software estadístico. Los resultados serán graficados y representados en tablas para su análisis y comprensión.

PLAN DE ANÁLISIS

Una vez obtenido los datos que se registraran en el formato de recolección, se procederá a crear una base de datos en el programa Excel donde se registraran las variables según la codificación establecida en la tabla 5. Posteriormente, se analizarán los datos obtenidos con el programa estadístico STATA 14.0.

Inicialmente se procesarán los datos de manera univariada. Se realizará un análisis de las variables en frecuencia y distribución:

- Las variables nominales se presentarán en prevalencias; las cuales se pueden representar en proporciones, con representación gráfica en diagrama de barras o diagrama sectorial.
- Las variables ordinales se presentarán en medianas, en rangos o en cuartiles.

- Las variables cuantitativas se presentarán de acuerdo al número de eventos en medianas, medias y moda con representación gráfica en polígono de frecuencia.
- Para todas las variables se realizará una presentación digital de los datos (tablas) incluyendo medidas de resumen (medias, medianas, moda) con su respectiva medida de dispersión (desviación estándar, rango intercuartil) para variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Para el análisis de supervivencia ocular y libre de enfermedad se realizará mediante graficas de Kaplan Meier.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación se consideró como sin riesgo, la participación del estudio no tiene ningún riesgo o efecto negativo sobre el paciente, y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 11 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a lo establecido.

No afecto el principio de no maleficencia, dado que es un estudio descriptivo de cohorte basado en datos secundarios, en donde no produciremos daño hacia los pacientes involucrados en el estudio, no se indago personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible.

No se afectó el principio de autonomía, ya que en este estudio los eventos a evaluar ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los pacientes involucrados. Para proteger la información confidencial, sensible y la intimidad de los pacientes, sobre la base de datos establecida por Inter cuartil servicio de radiología e imágenes diagnósticas, no se tendrá en cuenta el nombre, número de identificación o de la historia clínica y no se incluirá en ningún formato de recolección a lo establecido previo por el servicio.

La información pertenece a una base previamente establecida por el servicio de radiología e imágenes diagnósticas.

Los investigadores participantes en este estudio tienen idoneidad en su formación académica y no presentaron conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Objetivo	Actividad	Tiempo en meses												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Fase 1. Diseño de anteproyecto	Realización de propuesta, formulación de la pregunta, planteamiento del problema, revisión bibliográfica de la literatura, definir el marco teórico, formular la hipótesis													
Fase 2. Diseño de metodología	Seleccionar el diseño de investigación, planificar la metodología, definir criterios de inclusión y exclusión													
Fase 3. Presentación de proyecto, validación del mismo por comité de ética médica	Se realizan los trámites para la aprobación del comité de ética médica													
Fase 4. Recolección de datos	Recolección de datos de historia clínica de pacientes													
Fase 5. Análisis de resultados	Ingreso de información en una Base de Datos, Análisis de datos													
Fase 6 Producción de manuscrito a ser enviado	Elaboración de informe final, Revisión de Tesis a presentar													
Fase 6 Evaluación comité evaluador	Revisión de Tesis por comité evaluador													

9. RESULTADOS

9.1 CARACTERIZACIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se seleccionaron 10 pacientes que cumplieron los criterios de interés, el 60 % (n=6) fueron de género masculino, la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 24 meses con un rango intercuartilico (RIQ) (10-48 meses), el 20%(n=2) presentaron compromiso hereditario, el 30%(n=3) con compromiso bilateral, el 50%(n=5) con compromiso del ojo izquierdo y 20%(n=2) del ojo derecho (ver tabla 1,2).

Al evaluar el total de ojos por los 10 niños comprometidos por retinoblastoma fue (13/20 ojos), de los cuales 11 fueron tratados con quimioembolización. Teniendo en cuenta que el 30%(n=3) de los pacientes con compromiso bilateral solo el 33.3% (n=1) recibieron quimioterapia intraarterial y el 66.67% (n=2) fueron a enucleación sin tratamiento de quimioembolización. Se realizó la categorización del estadio según la clasificación internacional de retinoblastoma observando que de los 11 ojos llevados a QIA el 63.63%(n=7) eran categoría D, seguido de categoría E 27.27%(n=3) y categoría C 9.09%(n=1). Los dos (2) ojos no tratados con quimioterapia intraarterial dado su compromiso severo estadio E fueron llevados a enucleación directamente (tabla 3).

Los pacientes que fueron llevados a terapia selectiva de QIA, previamente recibieron tratamiento sistémico, local u otro. En un 54.55%(n=6) recibieron quimioterapia sistémica, en un 18.18%(n=2) quimioterapia + crioterapia, 18.18%(n=2) sin tratamiento y 9.09%(n=1) tratamiento con quimioterapia + crioterapia + laser. En total se realizaron 35 sesiones de QIA. El tratamiento utilizado en las sesiones de QIA fue en 68.57%(n=24) con melfalam, 17.14% (n=6) con melafalam + topotecam, y en un 14.29% (n=5) con melfalam + topotecam + carpoblatino.

Al evaluar los 10 pacientes que recibieron quimioterapia intraarterial el 60%(n=6) recibieron enucleación y el otro 40% no requirieron enucleación.

Cuando se evaluó el porcentaje de enucleación por los 11 ojos que recibieron el tratamiento de quimioembolización fue del 63.63%(n=7) y no se enuclearon un 36.36%(n=4)

Tabla 1. Características generales de los pacientes (N=10)

Paciente	Género	Edad (meses)	Compromiso genético	Estado de la lateralidad	Lateralidad	Estadio ***	Tratamiento	Medicamento QIA	Número QIA	Enucleación
1	F	24	No	Unilateral	Derecho	E	QT+ Crio+ QIA	Melfalán	1	Si
2	F	24	No	Unilateral	Izquierdo	D	QIA	Melfalán+ topotecan+ carboplatino	6	Si
3	F	36	No	Unilateral	Izquierdo	D	QT+ Crio+ QIA	Melfalán	1	Si
4	M	9	No	Bilateral	Derecho	E	QT+ QIA	Melfalán	3	Si
					Izquierdo	D	QT+ QIA	Melfalán	1	Si
5	M	60	No	Unilateral	Izquierdo	E	QT+ QIA	Melfalán	1	Si
6	M	24	Si	Bilateral	Izquierdo*	D	QT+QIA	Melfalán	3	No
					Derecho	E	-	-	-	Si
7	M	48	No	Unilateral	Izquierdo	D	QIA	Melfalán	3	No
8	M	72	No	Unilateral	Izquierdo	D	QT+ Crio+ laser+QIA	Melfalán	3	Si
9	M	8	No	Unilateral	Derecho	D	QT+QIA	Melfalán	3	No
10	F	10	Si	Bilateral	Derecho**	C	QT+QIA	Melfalán+ topotecan+ carboplatino	10	No
					Izquierdo	E	-	-	-	Si

QT : quimioterapia, crio: crioterapia, QIA: quimioterapia intraarterial, ** tratado, ***Estadio a su ingreso

Tabla 2. Frecuencias de características por paciente (N=10)

	N=10 N (%)
Genero	
Masculino	6(60)
Femenino	4(40)
Edad(meses)	24 RIQ(10-48)
Compromiso hereditario	
Si	2(20)
No	8(80)
Compromiso bilateral	
Si	3(30)
No	7(70)
Compromiso ojo	
Izquierdo	5(50)
Derecho	2(20)
Bilateral	3(30)

Tabla 3. Compromiso de ojos con retinoblastoma y tratamiento recibido

	N (%)
Compromiso de ojos con Rb	13
Numero de ojos llevados a QIA	11
Estadios de ojos según CIRB con Rb que fueron a QIA	n=11
C	1(9.09)
D	7(63.63)
E	3(27.27)
Tratamiento previo	n=11
quimioterapia sistémica	6(54.55)
quimioterapia + crioterapia	2(18.18)
sin tratamiento	2(18.18)
quimioterapia + crioterapia +laser	1(9.09)
Numero de sesiones de QIA de 11 ojos	35
Tto con QIA de 11 ojos	35
Melfalam	24(68.57)
Melafalam +topotecam	6(17.14)
Melfalam+topotecam+carpoblatino	5(14.29)
Enucleación posterior QIA 11 ojos	7(63.64)

* CIRB Clasificación internacional del Retinoblastoma

Al analizar los 11 ojos comprometidos que fueron llevados a quimioembolización evaluamos el compromiso ocular; el 72.73% (n=8) presentaron siembra retiniana y siembra vítrea, un 54.55% (n=5) con desprendimiento de retina, otros compromisos estuvieron dados de forma individual en 9.09% (n=1) por glaucoma, catarata y alteración del nervio óptico (ver tabla 4).

Tabla 4. Compromiso Ocular de los pacientes llevados a QIA(N=11)

Compromiso	n 11 (%)
Sin siembra Retiniana	3 (27.27%)
Con siembra Retiniana	8 (72.73%)
Sin siembra Vítrea	3 (27.27%)
Con siembra vítrea	8 (72.73%)
Sin desprendimiento de retina	6 (54.55%)
Con desprendimiento de retina	5 (45.45%)
Compromiso nervio óptico	1 (9.09%)
Glaucoma	1 (9.09%)
Catarata	1 (9.09%)

Imágenes diagnósticas:

Los métodos diagnósticos imagenológicos de evaluación de los ojos comprometidos fueron mediante examen clínico con complemento de TAC de orbitas en un 72.73% (n=8) y mediante Resonancia cerebral 27.27% (n=3).

Características quimioembolización y complicaciones

El total de quimioembolizaciones, fue de 35 sesiones y el promedio sesiones recibidas por cada ojo fue de 3, el 100% de las cateterizaciones fueron a través de la arteria oftálmica, no se observaron complicaciones del cateterismo, las

complicaciones observadas a nivel ocular postratamiento fueron el desprendimiento de retina en un 54.55%, parálisis del nervio oculomotor en un 9.09%, cambios a nivel de la piel de la frente con engrosamiento y cambios en la coloración un en un 9.09%, no se evidenciaron complicaciones sistémicas.

9.2 ANALISIS BIVARIADO

Se realizó un análisis bivariado con respecto a la enucleación de los 11 ojos intervenidos con quimioterapia intraarterial. El sexo masculino fue el más frecuente en presentar enucleación en un 36.36%, el 18.18% de los pacientes con compromiso hereditario no requirieron enucleación, mientras que el 63.63% de los pacientes enucleados no tenían compromiso hereditario, al evaluar la lateralidad del ojo tampoco presento diferencias estadísticamente significativas.

En la evaluación del compromiso ocular, el 63.63% (n=7), que fueron enucleados presentaron siembras retinianas siendo estadísticamente significativo y la clasificación D y E también fueron estadísticamente significativos. No obstante, el presentar siembras vítreas, desprendimiento de retina, el sexo, lateralidad no presentaron diferencias estadísticamente significativas, esto último en probable relación a la cantidad de pacientes. (ver tabla 5).

Tabla 5. Análisis bivariado de enucleación

	SIN ENUCLEACIÓN N = 4(36.36%)	ENUCLEACIÓN N= 7 (63.64%)	p
Sexo			
Hombre	3(27.27%)	4(36.36%)	0.55
Mujer	1(9.09%)	3(27.27%)	
Compromiso hereditario			
No	2(18.18%)	7(63.64%)	0.39
Si	2(18.18%)	0	
Lateralidad			
Derecha	2(18.18%)	2(18.18%)	0.477
Izquierda	2(18.18%)	5(45.45%)	
Siembra retiniana			
No	3(27.27%)	0	0.007
Si	1(9.09%)	7(63.64%)	
Siembra vítrea			
No	1(9.09%)	2(18.18%)	0.89
Si	3(27.27%)	5(45.45%)	
Desprendimiento de retina			
No	3(27.27%)	2(18.18%)	0.13
Si	1(9.09%)	5(45.45%)	
Estadio			
C	1(9.09%)	0	0.1
D-E	3(27.27%)	7(63.64%)	

Se realizó un análisis específico frente a los 7 pacientes con clasificación D que fueran o no a enucleación. Siendo una muestra pequeña, pero en razón de la búsqueda exhaustiva de la causa de enucleación en los estadios D, observamos que los 4 pacientes (57.14%) con enucleación tuvieron siembra retiniana siendo esto estadísticamente significativo. (ver tabla 6).

Tabla 6. Análisis bivariado de enucleación en estadio D

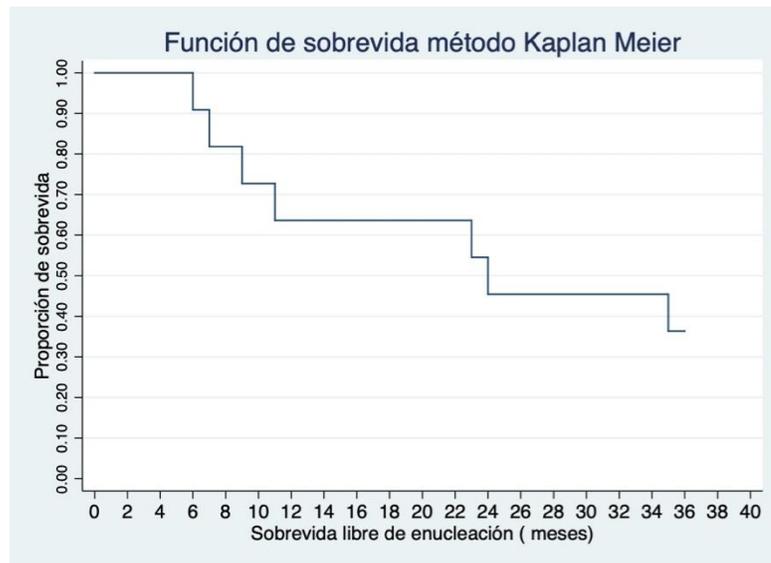
	Estadio D sin enucleación n=3	Estadio D con enucleación n=4	P
Sexo			
Hombre	3	2	0.147
Mujer	0	2	
Compromiso hereditario			
No	2	4	0.212
Si	1	0	
Lateralidad			
Derecha	2	3	0.809
Izquierda	1	1	
Siembra retiniana			
No	2	0	0.053
Si	1	4	
Siembra vítrea			
No	1	1	0.89
Si	2	3	
Desprendimiento de retina			
No	2	1	0.270
Si	1	3	
Numero de ciclos QIA			
menor a 2	0	1	0.350
mayor o igual a 3	3	3	

SOBREVIDA

Al evaluar la sobrevida global, ningún paciente falleció y la mediana de seguimiento fue de 53 meses.

La media de sobrevida libre de enucleación fue de 23 meses, la primera enucleación de los 11 ojos posterior a la quimioembolización fue a los 6 meses (ver gráfico 1)

Grafico 1. Función de sobrevida método Kaplan Meier



SEGUIMIENTO

En el seguimiento de los pacientes al 100% se les realizó Resonancia magnética cerebral, documentándose en un 20% lesiones sospechosas de metástasis a nivel cortical, otro de los seguimientos de los pacientes para evaluar compromiso extraocular fue mediante gammagrafía ósea al 40 % de los pacientes siendo todas negativas.

10. DISCUSIÓN

En las últimas décadas el tratamiento del retinoblastoma ha cambiado de forma drástica, actualmente el tratamiento local y sistémico han estado enfocados en la preservación del globo ocular, los avances en estas terapias han dado lugar a disminuir la incidencia de metástasis y muerte en los países desarrollados (93). Desde la introducción de la quimioterapia sistémica en el año 96, ha mejorado las tasas de recuperación del globo ocular en los grupos A, B y C hasta un 90% o más. No obstante, en los estadios avanzados grupos D y E son relativamente bajas entre un 47 % grupo D y un 23% en el grupo E (93).

Los pacientes en estadios tempranos tienen mayores posibilidades de manejo, además de obtener una mejor respuesta con el manejo local con un buen pronóstico, sin embargo, son pocos los pacientes con retinoblastoma que cumplen estas condiciones en el momento del diagnóstico y en países en vía de desarrollo el acceso a salud es limitado, debido a que las consultas se hacen de forma tardía, cuando el tumor se encuentra en un estadio avanzado. Estos estadios avanzados tienden a recurrir, a la enucleación, a quimioterapia sistémica, radioterapia lo que conlleva a múltiples complicaciones en el paciente (94). Observado en nuestro estudio donde los pacientes consultaron a nuestra institución se encontraron en un estadio avanzado D y E en el 90.91%.

Con el advenimiento de la quimioterapia intraarterial en el año 2000, han disminuido las complicaciones sistémicas, además de las tasas de recuperación en el grupo D alcanzaron hasta un 80% y para el grupo E hasta un 25% (93).

Durante nuestras evaluaciones, recibimos 10 pacientes (13 ojos) con diagnóstico de Rb. Dos ojos (2) no fueron incluidos en nuestras evaluaciones, ya que necesitaron enucleación y no recibieron QIA. Analizamos dentro de los 11 ojos que recibieron QIA cuales fueron llevados o no a enucleación, observando que en el 36.36% tuvieron una tasa de éxito, evitándose la enucleación. Todos los pacientes que fueron categoría E terminaron en enucleación y en la categoría D el 42% del

total de ojos de dicha categoría evito la enucleación y el paciente con categoría C se evitó la enucleación. Datos similares reportados por Ravindran y colab. En una revisión sistemática del 2019, compararon las tasas de éxito según la clasificación internacional de retinoblastoma y encontraron que en un 63,3% de ojos con retinoblastoma intraocular clasificados entre los grupos A-C y en un 35% de aquellos clasificados en los grupos D-E, se lograron evitar la enucleación (95). En una revisión del año 2016 reportó que dentro de los estudios observados se logró salvar el globo ocular en 502 (66%) de todos los ojos y en el 57% de los ojos con enfermedad avanzada (96).

La clasificación internacional de retinoblastoma intraocular, clasifican los tumores según su tamaño, ubicación y características adicionales, incluidas las siembras del tumor, clasificándolos en los grupos A–E de muy bajo a muy alto riesgo (102). En el presente trabajo evidenciamos en los pacientes clasificados como estadio D siembras retinianas en un 71% de los pacientes y su presencia fue estadísticamente significativa para la enucleación.

En el estudio colombiano desarrollado por González y colab. observaron un mayor número de cateterismos por ojo en comparación con otros estudios. El número de cateterismos realizados fue de 513, con una mediana de 5 (IQR, 3-7) por ojo debido a la enfermedad avanzada que llegaban los pacientes. Nuestra serie presento 35 cateterismos con una mediana de 3. Es importante resaltar que en el estudio de González todos los tratamientos fueron planificados y se realizaron por oftalmología, oncología y neuroradiología intervencionista, lo que facilito el proceso de toma de decisiones, bajando los costos de tratamiento y visitas hospitalarias (97).

Al evaluar la tasa de complicaciones reportadas puede llegar a un 25% (98), nuestra serie estuvo por encima de lo reportado en la literatura con un 63.63% (n=7) de los ojos experimentaron efectos adversos. Seis (6) ojos presentaron desprendimiento de retina (54.44 vs 23.3 % reportado en la literatura), otro con parálisis del nervio oculomotor (9.09% vs 25.5%% reportado en la literatura). En esta serie no se

reportó hemorragia vítrea, ni neuropatía óptica. No se reportaron eventos cerebrovasculares como vasoespasmo de la arteria oftálmica, infartos cerebrales, convulsiones o déficits neurológico. Tampoco se observó supresión medular como lo reportan hasta un 16.5 % las series internacionales (95). En una paciente se presentaron cambios a nivel de la piel de la frente con engrosamiento y cambios en la coloración, de localización ipsilateral al manejo con QIA, efecto no reportado en estudios revisados.

Una de las principales críticas a la QIA es que podría aumentar potencialmente el riesgo de enfermedad metastásicas, ya que el supuesto protector sistémico del efecto de la quimioterapia se perdería (99). La selección de pacientes y la enucleación oportuna cuando falla la terapia conservadora son probablemente los factores clave para prevenir la aparición de diseminación metastásica. La diseminación tumoral del RB se limita principalmente al bulbo ocular, con poca frecuencia, localmente a sitios intracraneales. Las metástasis a distancia de los retinoblastomas son extremadamente raras, pero básicamente conocidas también en los países desarrollados, pueden producirse metástasis de tejidos blandos de la órbita, ganglios linfáticos cervicales, hueso, médula ósea y sistema nervioso central y, en general, se acompañan de una alta tasa de mortalidad, principalmente en los países en desarrollo donde el diagnóstico es tardío. El sitio más afectado de metástasis a distancia es la médula ósea, infiltrada por células tumorales diseminadas con el flujo sanguíneo. Estas metástasis pueden presentarse como lesiones óseas y deben distinguirse cuidadosamente de otros tumores óseos primarios.

Si bien el diagnóstico del retinoblastoma es principalmente clínico, las pruebas accesorias de imagen tienen una gran importancia a la hora del diagnóstico diferenciándola de otras enfermedades oculares (100). En el estudio de RM se debe evaluar la extensión orbitaria, tanto intraocular (invasión coroidea o propagación escleral, siembra vítrea y la afectación del segmento anterior) como extraocular (afectación del nervio óptico y la invasión extraescleral postlaminar), una posible

afectación bilateral o la presencia de diseminación metastática craneal. Otro estudio que ha demostrado ser una herramienta interesante es el PET/CT con FDG donde ha evaluado el valor pronóstico de la captación del nervio óptico al inicio de la terapia y la respuesta como también la evaluación de las metástasis a distancia, siendo superior a otras técnicas y a la gammagrafía ósea (101). En el presente estudio el 36.36% (n=4) tuvieron estudios de extensión con gammagrafía ósea siendo negativa y 80% con RM cerebral sin metástasis.

En el presente estudio no se observó mortalidad en los pacientes, la media de seguimiento fue de 53 meses, solo un paciente presento un seguimiento menor a 24 meses (de 16 meses). Datos superiores a los reportados por González y colab. con una tasa de supervivencia global de 98.8% y una mediana de seguimiento de 29 meses. Al evaluar la sobrevida global en meses de ojos libres de enucleación fue de 23 meses, lo que quiere decir que al realizar un tratamiento oportuno se incrementaría el tiempo antes de llegar a la enucleación.

11. CONCLUSIONES

La Quimioterapia intraarterial sea con melfalan o terapia combinada con topotecan y carboplatino es una modalidad poderosa, segura y efectiva, que permite reducir la tasa de enucleación en los pacientes con retinoblastoma. Se observó mejor respuesta en el grupo C; sin embargo, un mayor número de pacientes en estadios tempranos sería ideal para definir el riesgo/ beneficio de dicho tratamiento. Los pacientes del grupo E todos terminaron en enucleación, lo cual refuerza lo encontrado en los diferentes estudios en donde la eficacia en estadios avanzados es baja y se prefiere la enucleación.

No se presentaron complicaciones asociadas al procedimiento y la tasa de complicaciones oculares postratamiento es baja en este tipo de procedimiento, no obstante, en el presente estudio debido al compromiso ocular severo y al estadio avanzado de estos pacientes (91%), se observó alta tasa de complicaciones oculares, probablemente relacionadas con la historia natural de la enfermedad.

Es un primer estudio que nos da una visión global de los pacientes intervenidos en nuestro centro, consideramos que debe continuar un trabajo multidisciplinario entre las diferentes especialidades (oftalmología, oncología y radiología intervencionista) realizando un manejo en conjunto de esta patología que a pesar de presentar baja incidencia es muy mórbida en pacientes a temprana edad, por lo cual es importante captar los pacientes en estadios más tempranos para de esta forma llegar a tener un salvamento ocular.

12. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

El presente estudio es el primero en el Nororiente colombiano, creemos que el desarrollo de un sistema centralizado de derivación y un tratamiento multidisciplinario en una patología de baja frecuencia permite lograr una adecuada experiencia en el procedimiento, altas tasas de éxito en el cateterismo, reducir las complicaciones asociadas a la patología, optimizar los recursos y facilitar un mejor acceso a los pacientes, de esta forma ser un centro de referencia a nivel nacional y generar un impacto en el tratamiento de los pacientes con retinoblastoma.

Las limitaciones de este estudio son: es un estudio retrospectivo de centro único, es no controlado con sesgo en la selección de los pacientes, debido a que la mayor proporción de pacientes llegaban en estadios avanzados, algo que es habitual en los centros de Latinoamérica.

13. FINANCIACIÓN Y CONFLICTOS DE INTERÉS

Este estudio fue autofinanciado por el autor principal. Ninguno de los autores hemos recibido beneficios, honorarios o ayuda económica para la elaboración del presente trabajo.

No existe ningún conflicto de interés por los autores del presente trabajo.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2081-2087.
2. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1398-1404.e1.
3. Chawla B.(2020) Retinoblastoma: Diagnosis, Classification and Management. In: Khetan V. (eds) *Intraocular Tumors*. Springer, Singapore
4. Li B., Zhang X. (2020) A Review of Retinoblastoma from the Perspective of Integrative Medicine. In: Wang N. (eds) *Integrative Ophthalmology. Advances in Visual Science and Eye Diseases*, vol 3. Springer, Singapore
5. Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(8):2683-2691.
6. Enrique Machí Retinoblastoma: a molecular, clinical and therapeutic approach. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, vol. 36, núm. 5, 2017, pp. 115-131
7. Qian J. Some problems should be paid attention to in the treatment of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2009;18(6):367–9.
8. Wippold FJ, 2nd, Perry A. Neuropathology for the neuroradiologist: rosettes and pseudorosettes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(3):488–492.
9. Mendoza PR, Specht CS, Hubbard GB, Wells JR, Lynn MJ, Zhang Q, Kong J, Grossniklaus HE. Histopathologic grading of anaplasia in retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(4):764–776.
10. Finger PT. The 7th Edition AJCC Staging System for Eye Cancer an international language for ophthalmic oncology. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1197–1198.
11. Gallie BL, Mallipatna A, Finger P, Zhao J, Kivela T, Chantada G, Lau W, Ramirez-Ortiz MA, Catala J, Yousef Y, Ushakova T, Yarovoy A, Wilson M, Khetan V, Walsh J, Blair P, Renner L, Teekappanava N. International survey of staging for retinoblastoma provides evidence for the 2016 8th Edition AJCC TNMH retinoblastoma cancer staging. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:S21–S21
12. Mallipatna AC, Gallie BL, Chevez-Barríos P, Lumbroso-Le Rouic L, Chantada GL, Brisse HJ, Doz F, Munier FL, Albert DM, Català-Mora J, Desjardins LG, Suzuki S, Carroll WL, Coupland SE, Finger PT. Retinoblastoma. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershewald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8. New York: Springer International Publishing; 2017
13. Bin Li and Xiao Zhang A Review of Retinoblastoma from the Perspective of Integrative Medicine

14. Chawla B., Seth R., Moksha L. (2016) Chemotherapy for Ocular Cancers. In: Velpandian T. (eds) Pharmacology of Ocular Therapeutics. Adis, Cham
15. Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. Indian Journal of Pediatrics. 2017 Dec;84(12):937-944.
16. Novotný A, Krásný J. K diagnostice retinoblastomu ultrazvukem [Diagnosis of retinoblastoma using ultrasound]. Cas Lek Cesk. 1990;129(12):364-365.
17. Moulin AP, Gaillard MC, Balmer A, Munier FL. Ultrasound biomicroscopy evaluation of anterior extension in retinoblastoma: a clinicopathological study. Br J Ophthalmol. 2012;96(3):337-340.
18. Vasquez LM, Giuliari GP, Halliday W, Pavlin CJ, Gallie BL, Héon E. Ultrasound biomicroscopy in the management of retinoblastoma. Eye (Lond). 2011;25(2):141-147.
19. Rootman DB, Gonzalez E, Mallipatna A, Vandenhoven C, Hampton L, Dimaras H, et al. Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations. Br J Ophthalmol. 2013;97:59–65.
20. Chawla B, Sharma S, Sen S, Azad R, Bajaj MS, Kashyap S, et al. Correlation between clinical features, MRI and histopathologic findings in retinoblastoma: a prospective study. Ophthalmology. 2012;119:850–6.
21. de Jong MC, de Graaf P, Noij DP, Göricke S, Maeder P, Galluzzi P, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and computed tomography for advanced retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014;121:1109–18.
22. Razek AA, Elkhamary S. MRI of retinoblastoma. Br J Radiol. 2011;84(1005):775–784.
23. Galluzzi P, Hadjistilianou T, Cerase A, De Francesco S, Toti P, Venturi C. Is CT still useful in the study protocol of retinoblastoma? AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(9):1760–1765
24. Chawla B, Duraipandi K, Sharma S. MRI in retinoblastoma associated orbital cellulitis. Ophthalmology. 2013;120:1308–9.
25. Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1963;67:164–72.
26. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin N Am. 2005;18:41–53.
27. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. Ophthalmology. 2006;113:2276–80.
28. Michalinos A, Zogana S, Kotsiomitris E, Mazarakis A, Troupis T. Anatomy of the Ophthalmic Artery: A Review concerning Its Modern Surgical and Clinical Applications. Anat Res Int. 2015;2015:591961.
29. Perrini P, Cardia A, Fraser K, Lanzino G. A microsurgical study of the anatomy and course of the ophthalmic artery and its possibly dangerous anastomoses. J Neurosurg. 2007;106(1):142-150.
30. Picard L., Vignaud J., Lombardi G., Roland J. Radiological anatomy of the origin of the ophthalmic artery. Modern Problems in Ophthalmology. 1975;14:164–169.

31. Hassler W., Zentner J., Voigt K. Abnormal origin of the ophthalmic artery from the anterior cerebral artery: neuroradiological and intraoperative findings. *Neuroradiology*. 1989;31(1):85–87.
32. Islak C., Ogüt G., Numan F., Cokyüksel O., Kuday C. Persistent nonmigrated ventral primitive ophthalmic artery. Report on one case. *Journal of Neuroradiology*. 1994;21(1):46–49. [
33. Hannequin P., Peltier J., Destrieux C., Velut S., Havet E., Le Gars D. The inter-optic course of a unique precommunicating anterior cerebral artery with aberrant origin of an ophthalmic artery: an anatomic case report. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2013;35(3):269–271. doi: 10.1007/s00276-012-1028-6.
34. Li Y., Horiuchi T., Yako T., Ishizaka S., Hongo K. Anomalous origin of the ophthalmic artery from the anterior cerebral artery. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2011;51(8):579–581.
35. Huynh-Le P., Natori Y., Sasaki T. Surgical anatomy of the ophthalmic artery: Its origin and proximal course. *Neurosurgery*. 2005;57(supplement 4):236–241. Hayreh S. S. Orbital vascular anatomy. *Eye*. 2006;20(10):1130–1144.
36. Manjandavida, F. P., Stathopoulos, C., Zhang, J., Honavar, S. G., & Shields, C. L. (2019). Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change. *Indian journal of ophthalmology*, 67(6), 740–754.
37. Gobin, Y.P., et al., Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 129(6): p. 732-7.
38. Shields, C.L., et al., Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No. 2, Treatment Complications. *Arch Ophthalmol*. 129(11): p. 1407-15
39. Abramson, D.H., Chemosurgery for retinoblastoma: what we know after 5 years. *Arch Ophthalmol*. 129(11): p. 1492-4. Shields, C.L., et al., Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No. 2, Treatment Complications. *Arch Ophthalmol*. 129(11): p. 1407-15.
40. Abramson, D.H., Chemosurgery for retinoblastoma: what we know after 5 years. *Arch Ophthalmol*. 129(11): p. 1492-4.
41. Brodie, S.E., et al., Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemotherapy infusion for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol*, 2009. 119(1): p. 13-22
42. Munier, F.L., et al., Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina*. 2011; 31(3): p. 566-73.
43. Vijayakrishnan, R., et al., Irradiation toxic effects during intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: should we be concerned? *Arch Ophthalmol*. 128(11): p. 1427-31.
44. Suzuki, S., et al., Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology*. 118(10): p. 2081-7.
45. Peterson EC, Elhammady MS, Quintero-Wolfe S, Murray TG, Aziz-Sultan MA. Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: Initial experience with 17 tumors. *J Neurosurg* 2011;114:1603-8.

46. Muen WJ, Kingston JE, Robertson F, Brew S, Sagoo MS, Reddy MA. Efficacy and complications of super-selective intra-ocular artery melphalan for the treatment of refractory retinoblastoma. *Ophthalmology* 2012;119:611-6.
47. Thampi S, Hetts SW, Cooke DL, Stewart PJ, Robbins E, Banerjee A, *et al.* Superselective intra-arterial melphalan therapy for newly diagnosed and refractory retinoblastoma: Results from a single institution. *Clin Ophthalmol* 2013;7:981-9.
48. Venturi C, Bracco S, Cerase A, Cioni S, Galluzzi P, Gennari P, *et al.* Superselective ophthalmic artery infusion of melphalan for intraocular retinoblastoma: Preliminary results from 140 treatments. *Acta Ophthalmol* 2013;91:335-42.
49. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, Pieretti G, Arepalli SA, Caywood EH, *et al.* Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: Outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2014;121:1453-60
50. Taich P, Ceciliano A, Buitrago E, Sampor C, Fandino A, Villasante F, *et al.* Clinical pharmacokinetics of intra-arterial melphalan and topotecan combination in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 2014;121:889-97.
51. Parareda A, Català J, Carcaboso AM, Sola T, Cruz O, Díaz J, *et al.* Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Challenges of a prospective study. *Acta Ophthalmol* 2014;92:209-15.
52. Ghassemi F, Ghanaati H, Karkhaneh R, Boujabadi L, Tabatabaie SZ, Rajabi MT. Outcome of retinoblastoma following limited sessions of intra-arterial chemotherapy in Iran. *Iran J Radiol* 2014;11:e16958
53. Ong SJ, Chao AN, Wong HF, Liou KL, Kao LY. Selective ophthalmic arterial injection of melphalan for intraocular retinoblastoma: A 4-year review. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59:109-17.
54. Akyüz C, Kıratlı H, Şen H, Aydın B, Tarlan B, Varan A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A single-center experience. *Ophthalmologica* 2015;234:227-32.
55. Abramson DH, Marr BP, Francis JH, Dunkel IJ, Fabius AW, Brodie SE, *et al.* Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (tandem therapy). *PLoS One* 2016;11:e0156806.
56. 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:e644-51.
57. Michaels ST, Abruzzo TA, Augsburg JJ, Corrêa ZM, Lane A, Geller JI. Selective ophthalmic artery infusion chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: CCHMC early experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:65-9.
58. Leal-Leal CA, Asencio-López L, Higuera-Calleja J, Bernal-Moreno M, Bosch-Canto V, Chávez-Pacheco J, *et al.* Globe salvage with intra arterial topotecan-melphalan chemotherapy in children with a single eye. *Rev Invest Clin* 2016;68:137-42

59. Reddy MA, Naeem Z, Duncan C, Robertson F, Herod J, Rennie A, *et al.* Reduction of severe visual loss and complications following intra-arterial chemotherapy (IAC) for refractory retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1704-8.
60. Chen M, Jiang H, Zhang J, Shen G, Jiang Y, Li H, Liu Z. Outcome of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma and its influencing factors: A retrospective study. *Acta Ophthalmol* 2017;95:613-8.
61. Rishi P, Sharma T, Sharma M, Maitray A, Dhama A, Aggarwal V, *et al.* Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Two-year results from tertiary eye-care center in India. *Indian J Ophthalmol* 2017;65:311-5
62. Ammanuel S, Alexander MD, Damato B, Cooke DL, Halbach VV, Amans MR, *et al.* Improved procedural safety following protocol changes for selective ophthalmic arterial infusion of chemotherapy for treatment of ocular retinoblastoma. *Interv Neuroradiol* 2018;24:345-50.
63. Hua J, Gang S, Yizhou J, Jing Z. Intra-arterial chemotherapy as second-line treatment for advanced retinoblastoma: A 2-year single-center study in China. *J Cancer Res Ther* 2018;14:106-110.
64. Radros J, All-Eriksson C, Pal N, Holm S, Seregard S, Söderman M, *et al.* Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in Sweden – Evaluation of treatment efficacy and complications. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e1040-1
65. Rojanaporn D, Chanthanaphak E, Boonyaopas R, Sujirakul T, Hongeng S, Ayudhaya SSN. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: 8-year experience from a tertiary referral institute in Thailand. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019. doi: 10.22608/APO.2018294.
66. Instituto Nacional De Cancerologia de Colombia. *Anuario Estad.stico.* 2010:18.
67. CL Shields, EM Fulco, JD Arias. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intraarterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye* (2012), 1–12.
68. www.salud.gob.sv › boletines epidemiológicos 2019
69. Global Retinoblastoma Study Group, Fabian ID, Abdallah E, *et al.* Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):1-12
70. Bravo LE, García LS, Collazos P, Carrascal E, Ramírez O, Cortés A, Nuñez M, Millán E . I. Reliable data for cancer control in Cali, Colombia. *Colomb Med (Cali)*. 2018; 49(1): 23-34.
71. Abramson DH, Fabius AWM, Issa R, Francis JH, Marr BP, Dunkel IJ, *et al.* (2015) Advanced Unilateral Retinoblastoma: The Impact of Ophthalmic Artery Chemosurgery on Enucleation Rate and Patient Survival at MSKCC. *PLoS ONE* 10(12): e0145436
72. Area C, Yen CJ, Chevez-Barrios P, Herzog C, Kan P, Zheng W, Lin F, Chintagumpala M, Gombos D, Chen SR. Technical and anatomical factors affecting intra-arterial chemotherapy fluoroscopy time and radiation dose for intraocular retinoblastoma. *J Neurointerv Surg.* 2019 Dec;11(12):1273-1276.
73. Shields CL, Shields JA. Editorial: chemotherapy for retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol.* Jun 2002;38(6):377-378.
74. Harbour JW. What is the best treatment for retinoblastoma? *Am J Ophthalmol.* Sep 2004;138(3):471-473. Chantada GL, Fandino AC, Raslawski

- EC, et al. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(5):455-460.
75. Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(11):1330-1338.
76. Shields JA, Shields CL, Meadows AT. Chemoreduction in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):505-506.
77. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No. 2, Treatment Complications. *Arch Ophthalmol*. 2011.
78. Abramson DH. Chemosurgery for retinoblastoma: what we know after 5 years. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(11):1492-1494.
79. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):732-737.
80. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Arch Ophthalmol*. 2011.
81. Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL. Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(11):1341-1347.
82. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No.1, Control of Retinal Tumors, Subretinal Seeds, and Vitreous Seeds. *Arch Ophthalmol*. 2011.
83. Reese AB, Hyman GA, Merriam GR, Jr., Forrest AW, Kligerman MM. Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelamine. *AMA Arch Ophthalmol*. 1954;53(4):505-513.
84. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(12):601-607.
85. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients With intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(2):69-73.
86. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1398-1404, 1404 e1391.
87. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1453-60.
88. Marr BP, Brodie SE, Dunkel IJ, Gobin YP, Abramson DH. Threedrug intra-arterial chemotherapy using simultaneous carboplatin, topotecan and melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(10):1300-3.

89. Buitrago E, Del Sole MJ, Torbidoni A, et al. Ocular and systemic toxicity of intravitreal topotecan in rabbits for potential treatment of retinoblastoma. *Exp Eye Res.* 2013;108:103-109.
90. Bogan CM, Kaczmarek JV, Pierce JM, et al. Evaluation of intravitreal topotecan dose levels, toxicity and efficacy for retinoblastoma vitreous seeds: a preclinical and clinical study. *Br J Ophthalmol.* 2021.
91. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(10):1268-1271.
92. Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, Al-Dahmash S, Bianciotto CG, Shields JA. Intravenous and intraarterial chemotherapy for retinoblastoma: what have we learned? *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(3):202-209.
93. Dalvin, L. A., Kumari, M., Essuman, V. A., Shohelly Shipa, S., Ancona-Lezama, D., Lucio-Alvarez, J. A., Jabbour, P., & Shields, C. L. (2019). Primary Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in the Intravitreal Chemotherapy Era: Five Years of Experience. *Ocular oncology and pathology*, 5(2), 139–146.
94. González M.E, López M, Eucleation Free Survival of Patients with Retinoblastoma Diagnosis Treated with Intraarterial Chemotherapy at University-Based San Vicente Fundación Hospital. *Rev. Sociedad Colombiana de Oftalmología* Vol. 47 (2): 161 - 169, 2014
95. Ravindran K, Dalvin LA, Pulido JS, Brinjikji W. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: An updated systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2019;11:1266–72, <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-014909.2>.
96. Yousef YA, Soliman SE, Astudillo PPP, Durairaj P, Dimaras H, Chan HSL, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A systematic review. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:584-91
97. González ME, Gaviria ML, López M, Escudero PA, Bravo A, Vargas SA. Eye Salvage with Intra-Arterial and Intra-Vitreous Chemotherapy in Patients with Retinoblastoma: 8-Year Single-Institution Experience in Colombia. *Ocul Oncol Pathol.* 2021 Jun;7(3):215-223. doi: 10.1159/000511980.
98. Rojanaporn D, Chanthanaphak E, Boonyaopas R, Sujirakul T, Hongeng S, Ayudhaya SSN. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: 8-year experience from a tertiary referral institute in Thailand. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019;8:211–7.
99. Funes S, Sampor C, Villasante F, Fandiño A, Manzitti J, Sgroi M, Neira P, Peralta L, Lagomarsino E, Schaiquevich P, Ceciliano A, Chantada GL. Feasibility and results of an intraarterial chemotherapy program for the conservative treatment of retinoblastoma in Argentina. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Aug;65(8):e27086. doi: 10.1002/pbc.27086.
100. Ting, S. C., Kiefer, T., Ehlert, K., Goericke, S. L., Hinze, R., Ketteler, P., Bechrakis, N. E., & Schildhaus, H. U. (2020). Bone metastasis of retinoblastoma five years after primary treatment. *American journal of ophthalmology case reports*, 19, 100834.

101. Roncallo Kelsey LG, Detection of Extraocular Lesions in A Patient with Bilateral Retinoblastoma Using 18F-FDG PET/CT. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* April, 2019, Volume 17, 2, pp 12632-12634
102. Kaewkhaw, R. y Rojanaporn, D. (2020). Retinoblastoma: etiología, modelado y tratamiento. *Cánceres* , 12 (8), 2304. <https://doi.org/10.3390/cancers12082304>.