

## El Retinoblastoma: la neoplasia ocular más frecuente en pediatría.

Retinoblastoma: the most frequent ocular neoplasia in pediatrics.

Luis Diego Mora Solano<sup>1</sup>, Yeraldin Calderón Zamora<sup>2</sup>, Nicole Calderón Zamora<sup>3</sup>

1, 2 y 3 Licenciatura en Medicina y Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Luis Diego Mora Solano [luis.diegom91@gmail.com](mailto:luis.diegom91@gmail.com)

### RESUMEN

El retinoblastoma es considerada como la neoplasia ocular que se presenta con mayor frecuencia en la edad pediátrica. Su incidencia y prevalencia son muy variables alrededor del mundo y su patogenia a lo largo del tiempo se ha basado en la hipótesis de Knudson de 2 hits, siendo ampliamente aceptada. Existen múltiples formas de presentación clínica, las principales son la leucocoria y el estrabismo. Para realizar un diagnóstico se necesita realizar una valoración integral de los antecedentes y manifestaciones clínicas, apoyándose de estudios de imagen complementarios que pueden facilitar la confirmación diagnóstica. En la actualidad existen múltiples modalidades de tratamiento que se pueden ofrecer, con el fin de mejorar la sobrevida y pronóstico del paciente como lo es la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Por lo que la finalidad de este artículo de revisión bibliográfica es dar una visión de los aspectos más relevantes a la hora de enfrentarse a la valoración de un paciente con esta neoplasia.

**Palabras clave:** Retinoblastoma, revisión, genética, manejo actual.

#### Cómo citar:

Mora Solano, L. D., Calderón Zamora, Y. N., & Calderón Zamora, K. N. El Retinoblastoma: la neoplasia ocular más frecuente en pediatría. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(3). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i3.633>

**Recibido:** 08/Feb/2023

**Aceptado:** 23/Ago/2024

**Publicado:** 13/Set/2024

### ABSTRACT

Retinoblastoma is considered the most frequent ocular neoplasia in children. Over time its incidence and prevalence are highly variable around the world, and its pathogenesis has been based on the Knudson 2-hit hypothesis, which has been widely accepted. There are multiple forms of clinical presentation, the main ones being leukocoria and strabismus. To make a diagnosis, it is necessary to carry out a comprehensive assessment of the history and clinical manifestations, supported by complementary imaging studies that can facilitate diagnostic confirmation. Currently there are multiple treatment modalities that can be offered, in order to improve the survival and prognosis of the patient, such as surgery, radiotherapy and chemotherapy. Therefore, the purpose of this bibliographic review article is to be able to give an overview of the most relevant aspects when facing the assessment of a patient with this neoplasm.

**Keywords:** Retinoblastoma, review, genetics, current management.



## INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es considerada como la neoplasia ocular que se presenta con mayor frecuencia en la infancia (1, 2, 3, 4, 5, 6). Esto es debido a que representa del 2.5-4% de las neoplasias pediátricas y se ha establecido que aproximadamente 2/3 de los casos son diagnosticados antes de los 2 años y el 95% antes de los 5 años (2, 3, 4, 5).

Su incidencia estimada es variable, pero se ha llegado a un aproximado de alrededor de 1 caso por cada 15.000-20.000 habitantes (2, 3, 5, 6, 7, 8). Se ha establecido que no se distribuye por igual alrededor del mundo, ya que la mayoría de los casos aparecen en Asia, seguida de África y América Latina (2, 4). Lo anterior se apoya con el hecho de que la tasa de casos más avanzados se presenta principalmente en países con ingresos bajos y medios, debido principalmente a que se da un diagnóstico más tardío, asociado a una mayor limitación al acceso de una atención médica oportuna y con esto a las diferentes opciones de tratamiento que se pueden ofrecer en la actualidad (4). El principal factor de riesgo está relacionado con la predisposición genética, y tanto el género, la raza, el ambiente en general y el área geográfica del paciente no son considerados propiamente como factores de riesgo (4, 7).

El retinoblastoma es un tumor maligno que surge directamente de la retina en desarrollo, producido a partir de células madre o progenitoras de la retina, generando un crecimiento descontrolado de estas células, lo cual puede estar asociado a la formación con semillas de tumores, tanto vítreas como subretinianas (9, 4). El desarrollo de esta patología se debe principalmente a la inactivación de ambos alelos del gen de retinoblastoma RB1, que corresponde a un gen de supresión tumoral localizado específicamente en el cromosoma 13 (4, 9, 10).

Existen diversas formas de presentación de esta neoplasia, siendo la leucocoria la forma de presentación más común, así como en un menor porcentaje, en forma de estrabismo asociando una visión disminuida (6). En la actualidad la amplia investigación relacionada con la biología y genética de esta neoplasia han llevado a que se produzcan importantes avances en diagnóstico genético molecular, así como en nuevas terapias, que han producido un importante impacto en supervivencia y calidad de vida en los pacientes afectados (4, 9). Un diagnóstico pronto y oportuno es la clave para un tratamiento efectivo y con esto un aumento en la tasa de supervivencia de los pacientes (4, 6, 8, 9, 11).

Si no se ofrece una terapia temprana y dirigida puede resultar en un incremento en la morbilidad, y aún más importante en la mortalidad de esta neoplasia, principalmente relacionado a las posibilidades de metástasis e invasión a través del nervio óptico al sistema nervioso central (SNC) e incluso un potencial de extensión hematológica del tumor (4, 8, 11). En los últimos años las tasas de supervivencia son de aproximadamente el 100% en países desarrollados, con un importante impacto en el pronóstico visual y calidad de vida de los pacientes, siendo en la actualidad unas de las neoplasias pediátricas con más opciones de tratamiento y potencial de curación que existen (4, 5).

El principal objetivo de este artículo es realizar una revisión bibliográfica de la literatura disponible más actualizada sobre esta importante patología, y de esta manera poder establecer las generalidades más importantes con respecto a la patogenia, clínica, diagnóstico y manejo actual de la misma.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En el proceso de realización de esta revisión bibliográfica se hizo una búsqueda de artículos de carácter científico con criterios de inclusión de referencias recientes y actualizadas en idioma inglés y español, que incluyera artículos de revisión bibliográfica entre el 2015 y el 2023, sobre el retinoblastoma principalmente en la edad pediátrica. Para esto se consultaron bases de datos como Pubmed, Google Scholar y Scielo, utilizando palabras claves como retinoblastoma, manejo actual, revisión, genética. Como resultado se obtuvieron

referencias bibliográficas sobre su patogenia, genética, manifestaciones clínicas, diagnóstico, clasificación y sus diferentes modalidades de tratamiento. Se excluyeron los artículos en otros idiomas y relacionados con la población adulta.

## **Desarrollo**

### **Patogenia**

Como resultado de la amplia investigación que se ha podido realizar en los últimos años se ha determinado con mayor detalle que la patogenia del retinoblastoma se relaciona de forma directa con un gran componente genético y se han establecido relaciones estrictas a ciertas mutaciones específicas que contribuyen ampliamente a la tumorigénesis de esta neoplasia (2). El gen de retinoblastoma RB1, ubicado en el cromosoma 13q14, es un gen de supresión tumoral, que se ha establecido como la base de la patogenia de esta neoplasia. Este tiene un papel muy importante en la regulación del ciclo celular, por lo que a su vez juega un rol vital en el mantenimiento de la estabilidad genómica, por lo que su inactivación se relaciona íntimamente con el desarrollo de una inestabilidad cromosómica (2, 3, 4, 9, 12, 13, 14). La inestabilidad cromosómica puede llevar a una variedad de problemas de salud, desde condiciones genéticas y trastornos del desarrollo hasta un mayor riesgo de cáncer, como en este caso del retinoblastoma. El manejo y tratamiento de estas consecuencias suelen requerir un enfoque multidisciplinario y personalizado.

Existen diferentes conceptos y características que son importante tenerlos en cuenta antes de entrar en detalle en esta patología, como lo es que estos tumores pueden diferenciarse en cuanto a su localización en intraoculares, cuando están confinados dentro del globo ocular, o extraoculares, cuando se extienden más allá del globo ocular; según su lateralidad en unilaterales o bilaterales, e incluso trilaterales; así como según su genética pudiendo ser esporádica o no hereditaria, cuando está presente sin una predisposición genética definida, y en familiar o hereditaria, cuando está presente en aquellos pacientes con una clara historia familiar o predisposición genética establecida, siendo los esporádicos más frecuente que sean unilaterales y los familiares más frecuente que sean bilaterales e incluso trilaterales (5, 9). El retinoblastoma trilateral se refiere específicamente a la asociación de un retinoblastoma ocular bilateral a un tumor intracraneal localizado principalmente en la región pineal, pudiéndose encontrar también en la región supraselar o paraselar (1, 2, 5).

En la forma familiar o hereditaria, que en su mayoría tienen presentación bilateral, constituyen un 25% del total de casos, y es la que está relacionada con la mutación del gen RB1. Esta puede ser heredada de un sobreviviente afectado hasta en un 25% de pacientes de este grupo, o puede ser en un 75% de pacientes debido a una mutación germinal completamente nueva. Por otro lado, en cuanto a la forma esporádica o no hereditaria, constituye hasta un 75% del total de casos, y en la mayoría de casos se presentan de forma unilateral (2, 9). Cabe mencionar que estos porcentajes varían de acuerdo con la literatura y en algunas publicaciones se ha establecido que las formas esporádicas corresponden hasta un 90% de los casos y las familiares o hereditarias constituyen únicamente un 10% de los casos (3). Las formas de presentación se relacionan de manera directa con el tiempo promedio de presentación, ya que generalmente cuando son bilaterales se presentan de forma más precoz, alrededor de los 12 meses de edad, en contraste a cuando son unilaterales que se suelen presentar de forma más tardía, alrededor de los 24 meses de edad (2, 7).

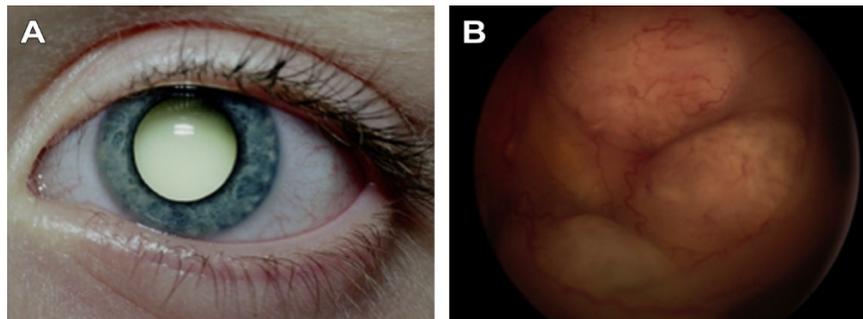
En 1971 Knudson propuso la hipótesis de 2 hits o 2 golpes consecutivos, la cual es ampliamente conocida e investigada en la actualidad. Establece que para el desarrollo del retinoblastoma es necesaria la mutación o delección de los dos alelos del gen RB1, es decir, que ocurran 2 eventos mutacionales en una célula progenitora retiniana, produciendo así el desarrollo de la neoplasia (2, 4, 9, 11, 12, 15, 16). El RB1 es un gen de supresión tumoral, y al estar mutado produce un descontrol en el ciclo celular produciendo el desarrollo tumoral, y permite que se puedan desarrollar nuevas mutaciones y neoplasias secundarias. Son necesarios una serie de eventos adicionales para que se pueda desarrollar la progresión tumoral, es por esto que a su vez el RB1 se ha involucrado en una gran variedad de procesos epigenéticos, que al final contribuyen con la tumorigénesis de las células de la retina (2).

Dependiendo de si sea un retinoblastoma hereditario o un retinoblastoma esporádico, varía la forma en la que se van a desarrollar estas mutaciones. En el caso de la forma hereditaria o familiar, el primer evento o mutación se relaciona directamente con una mutación hereditaria en la línea germinal, por lo que todas las células del organismo tendrán el alelo mutado, lo que predispone al desarrollo no solamente de retinoblastoma sino de otras neoplasias secundarias, mientras que el segundo evento o mutación es somático o adquirido, por lo que únicamente estará presente en las células tumorales (2, 4, 5, 6). En el caso de la forma esporádica o no hereditaria ambos eventos o mutaciones son puramente somáticos o adquiridos, por lo que están presentes únicamente a nivel de las células de la retina en desarrollo (2, 3, 9, 12, 15).

Esto explica con mucho más detalle la razón por la cual en general el retinoblastoma hereditario en amplios rasgos se transmite de forma autosómica dominante con una penetrancia aproximada de hasta un 90%, con un mayor potencial de transmisión a futuras generaciones. Suele presentarse a una edad más temprana, de manera bilateral, aunque en un porcentaje no despreciable también es unilateral, y además suelen asociarse a otras neoplasias secundarias como sarcomas de tejidos blandos, osteosarcomas, melanomas y pineoblastomas, por lo que este tipo es el que se ha vinculado con el desarrollo del retinoblastoma trilateral (4, 9, 12, 15). El retinoblastoma esporádico puede presentarse a una edad más avanzada, suele ser unilateral y no estar asociado a otras neoplasias, debido a que ambos eventos o golpes se producen únicamente a la célula de la retina, por lo que las mutaciones se limitan a únicamente a este tejido (4, 15).

## Manifestaciones clínicas

Existen varias formas de presentación clínica que se pueden encontrar en esta patología, la más frecuente es la leucocoria (**Figura 1**), que se refiere a un reflejo blanco que es visible a través de la pupila, presente hasta en un 60% de los casos (1, 2, 5, 6, 9, 15). Se suele detectar inicialmente por un miembro de la familia a la hora de observar al paciente o al ver una fotografía, con la característica ausencia del reflejo rojo, siendo una de las principales razones por las cuales se investiga y se suele acudir inicialmente a un especialista, sin embargo, en ciertos casos esto puede pasar desapercibido y llevar a diagnósticos tardíos, y con esto un peor pronóstico (5).



**Figura 1.** Presentación clínica del retinoblastoma. (A) Leucocoria. (B) La pupila dilatada al máximo muestra una gran masa endofítica con siembra vítrea masiva. Fuente: Retinoblastoma. Pediatric Clinics of North America - Journals. 2015.

La segunda forma de presentación más frecuente es con estrabismo, presente hasta en un 20% de los casos y se relaciona con la presencia de afectación macular o una pérdida de la visión central (1, 2, 4, 5, 9, 11, 15). Otras formas de presentación clínica pueden variar desde mala visión, ojo rojo doloroso, hemorragia vítrea, y en casos muy avanzados o de diagnóstico tardío presentarse con heterocromía, rubeosis iridis, celulitis orbitaria y en algunos casos de retinoblastoma extraocular, en forma de proptosis o bftalmos (1, 2, 5, 11, 15).

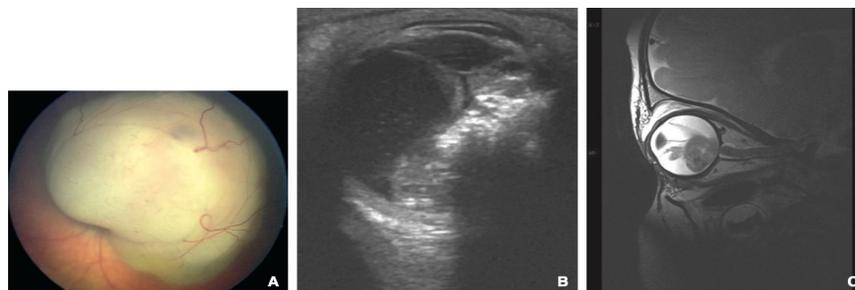
La presentación clínica puede dividirse en varios tipos o patrones de crecimiento tumoral, establecidos en cuatro de ellos. El primero es la presentación endofítica, en el cual el tumor crece directamente hacia el vítreo, caracterizada clínicamente por presentarse como una masa blanco amarillenta, cuyas características

son la formación de semillas vítreas o subretinales (9, 11, 15). La segunda es la presentación exofítica, en la cual el tumor crece debajo de la retina hacia la coroides, o en otras palabras en el espacio subretiniano, generalmente asociado a desprendimiento de retina difuso y característicamente se visualizan vasos retinales sobre el tumor (4, 9, 11, 15). La tercera es la presentación mixta, que tiene características de la combinación de presentación tanto endofítica como exofítica (9, 15). Por último, la presentación infiltrante difusa, la menos frecuente, corresponde a cuando la neoplasia invade de forma difusa la retina, caracterizada por presentarse como una placa en la retina y no como puramente como una masa, razón por la cual su diagnóstico es más complicado y por ende suele ser más tardío y con esto conlleva a un peor pronóstico (4, 9, 11, 15).

## Evaluación y diagnóstico

Al igual que cualquier otra patología médica, para poder llegar a realizar un diagnóstico confirmatorio es imprescindible realizar una adecuada historia clínica, examen físico y examen oftalmológico completo, así como apoyarse de estudios de imagen complementarios (2, 6). El diagnóstico precoz y oportuno de esta patología define en gran parte tanto el tratamiento que se le podrá ofrecer al paciente y con esto el pronóstico visual y la posibilidad de curación del paciente (2). Al ser una neoplasia característicamente de la edad pediátrica esta suele sospecharse inicialmente al realizar un examen oftalmológico por un médico general, médico de familia o pediatra. Esto hace que sea necesario enfatizar la importancia de una adecuada evaluación ocular en el recién nacido, así como en las visitas posteriores que se presenten, y es por esto que en algunos casos es un familiar el que inicialmente nota la anormalidad en el ojo del niño (2, 5, 8). El diagnóstico de esta neoplasia se realiza sin confirmación patológica por biopsia debido al alto riesgo de diseminación tumoral, por lo que hay que basarse fuertemente en la historia clínica, examen físico y estudios complementarios (2, 3, 5, 12, 15).

La sospecha inicial del diagnóstico se confirma con la realización de un examen de fondo de ojo (FO) por un médico con experiencia, que suele visualizar la imagen característica de una masa blanca amarillenta vascularizada y asociada con áreas de microcalcificación (**Figura 1 y 2**), teniendo en cuenta que existen diferentes patrones de crecimiento, por lo que no siempre se podrán visualizar estos hallazgos, y algunas de ellas pueden pasar desapercibidas (3, 12). Es importante recalcar la importancia de realizar una evaluación del reflejo rojo mediante un oftalmoscopio en la evaluación física de los pacientes en edad pediátrica, lo cual a su vez puede ser fácilmente realizado por personal poco capacitado y con poca experiencia, ya que brinda una sospecha clara del diagnóstico y de cuándo se debe referir al paciente a un especialista en oftalmología para una valoración más detallada.



**Figura 2.** El diagnóstico: la exploración del fondo de ojo muestra el tumor blanquecino, detectado en la ecografía (corte axial) (A) y en la resonancia magnética (secuencia sagital potenciada en T2) en forma de una masa tisular con microcalcificaciones (forma exofítica con desprendimiento de retina) (B, C). Fuente: Retinoblastoma. EMC - Pediatría. 2021.

Los pacientes con alta sospecha clínica de retinoblastoma deben ser derivados a un centro especializado en esta patología con el fin de realizar una confirmación diagnóstica. Inicialmente se debe realizar un examen bajo anestesia (EUA), que incluye una fundoscopia mediante oftalmoscopia indirecta y depresión escleral, considerado como el método de elección para el diagnóstico (3, 4, 5, 6, 8). Este examen permite poder visualizar la retina en su totalidad, permitiendo determinar la localización, cantidad, tamaño, presencia de

desprendimiento de retina como de líquido subretiniano, así como de siembras vítreas o subretinianas, dependiendo del patrón de crecimiento que presente (8, 6, 4). Tanto la confirmación del diagnóstico, como la adecuada estadificación tumoral realizada durante una EUA, son de especial utilidad para planificar el tratamiento y con esto valorar el pronóstico del paciente posterior a este (4).

Los estudios de imagen complementarios son de gran ayuda para apoyarse en la confirmación diagnóstica, que incluyen la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC), la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la resonancia magnética nuclear (RMN) (2, 3, 15) (**Figura 2**). Son especialmente importantes para poder evaluar con gran detalle la extensión del tumor, tanto en el caso de que sea intraocular o extraocular y, a su vez, ayudar a diferenciar las múltiples patologías que se engloban dentro del diagnóstico diferencial, colaborando a establecer una confirmación diagnóstica, así como el grado de afectación o extensión a estructuras vecinas (2, 6, 15).

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye una gran variedad de patologías que son importantes de tener en consideración. La enfermedad de Coats es la patología que inicialmente hay que descartar, debido a que presentan una gran similitud de hallazgos clínicos. En el diagnóstico diferencial se deben incluir distintas patologías que se engloban dentro del término de pseudoretinoblastomas, como los son la vasculatura fetal persistente, la retinopatía del prematuro, la toxocariasis, la toxoplasmosis, las cataratas congénitas, la hemorragia vítrea, el desprendimiento de retina, el coloboma, entre otras (2, 3, 8, 11, 15).

## Estudios de imagen complementarios

Las imágenes o fotografías de fondo de ojo digitales son de gran ayuda en la actualidad, debido que permiten un seguimiento más preciso de esta patología, ayudando a tener una mejor y más estricta monitorización de esta neoplasia, principalmente relacionado con la evolución, y respuesta al tratamiento, al permitir una visualización de la totalidad de la retina (1). Este tipo de documentación visual es una característica única entre los distintos tumores del sistema nervioso central (SNC) (1).

La ultrasonografía ocular es una herramienta de gran importancia en la actualidad, pero ha estado presente desde hace mucho tiempo. Permite visualizar con mayor detalle múltiples estructuras oculares, permitiendo determinar desde la presencia de calcificaciones sospechosas, hasta anomalías estructurales más evidentes como tumoraciones (1). Permite determinar la localización, lateralidad, tamaño, número de lesiones, morfología, presencia de invasión localizada o difusa, presencia de calcificaciones, y el patrón de crecimiento, así como controlar el tamaño del tumor con respecto al crecimiento o la regresión una vez instaurado el tratamiento (1, 2, 3, 4, 6).

Estos estudios poseen múltiples ventajas, dentro de las cuales se puede mencionar que es ampliamente disponible, no invasiva, económica y que brinda información de forma rápida. Los hallazgos son la visualización de una masa intraocular, con ecogenicidad heterogénea y con calcificaciones en la gran mayoría de los casos. Dentro de las limitaciones cabe mencionar su incapacidad de poder distinguir entre un retinoblastoma activo y otro inactivo (1, 6). Existen diferentes modalidades de ultrasonografía ocular, como lo es el ultrasonido 2D B-scan (10 MHz), que es la que ha estado disponible más antiguamente, y más recientemente se dispone de la ultrasonografía B-scan de alta frecuencia (20-50 MHz), también conocida como biomicroscopia de ultrasonido (UBM), ofreciendo una resolución de imágenes con mucha mayor definición (1).

La TAC es una herramienta de amplia utilidad en la detección y estadiaje de múltiples neoplasias, sin embargo, su uso tiene una limitante importante la cual es la exposición que produce a la radiación, siendo de mayor relevancia debido a que se trata de una neoplasia pediátrica, por lo que ha sido reemplazada por la RMN (2, 15). Al igual que la ecografía, la TAC permite identificar múltiples estructuras oculares y más importante aún, permite definir la extensión extraocular tumoral, pudiendo valorar una gran cantidad de cortes axiales

y coronales de la órbita (2, 15). Esto permite determinar con más detalle las estructuras oculares, buscando calcificaciones, la localización, tamaño y profundidad tumoral, así como determinar la invasión del nervio óptico y, en algunos casos, incluso poder detectar neoplasias secundarias asociadas como en el caso de un pineoblastoma en casos de un retinoblastoma trilateral (2, 14, 15).

Actualmente se cuenta con la OCT, la cual es una técnica de imagen no invasiva que se basa en la reflexión de la luz infrarroja cercana y se ha convertido en una importante herramienta que permite proporcionar información estructural de la retina y del nervio óptico en alta resolución, por lo que resulta de gran ayuda en la evaluación del retinoblastoma (1, 4). Permite identificar con mayor detalle y precisión las estructuras oculares, permitiendo detectar tumores de tamaño más pequeño, siendo un excelente complemento a la oftalmoscopia indirecta, razón por la cual ha tenido un aumento en su uso especialmente en la oftalmología pediátrica (1, 12). Es un gran complemento tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes posterior a la terapia ofrecida (1).

La RMN es una herramienta de gran utilidad en la evaluación de los tumores del SNC en general, dentro de los que se incluye el retinoblastoma, ganando importancia en el estudio de la extensión loco regional de este tumor. Permite caracterizar estructuras con un nivel de detalle y definición muy alto, permitiendo definir el grado de afectación intraocular en el caso de que exista invasión de la coroides y de la esclera, así como el grado de invasión extraocular, como lo es la extensión de la enfermedad al nervio óptico, la órbita y la afectación del SNC (1, 4). Tiene como limitante una baja sensibilidad para la identificación de calcificaciones, pero se complementa con el hecho de ser el método más sensible para identificar la afectación extraocular. Es por esto que es de especial utilidad en la detección de un retinoblastoma trilateral secundario en la mayoría de los casos la asociación con un tumor de la glándula pineal o pineoblastoma (6).

Cuando se tiene disponibilidad de la RMN se recomienda usar como parte del estudio de todos los pacientes con retinoblastoma (1). Sirve como un excelente complemento para el diagnóstico diferencial de pseudoretinoblastomas como lo es la enfermedad de Coats y la vasculatura fetal persistente, por poner algunos ejemplos (2). Ha podido reemplazar al TAC como herramienta de preferencia en el estudio de neoplasias como el retinoblastoma, con la gran ventaja de que no somete al paciente a ninguna radiación, con la limitante de que no se dispone de esta en todos los centros de salud y se sabe que los hallazgos tanto de la TAC como de la RMN por sí solos no son suficientes para realizar el diagnóstico de un retinoblastoma (6).

## Clasificación y estadiaje

Existen múltiples sistemas de clasificación y estadiaje del retinoblastoma, debido que tanto el pronóstico visual como las opciones de tratamiento ofrecidas al paciente dependen principalmente de la estadificación del tumor a la hora de la presentación del tumor. Variables como el tamaño tumoral, la localización, la presencia de siembras o líquido subretiniano, así como las características histopatológicas, definen la manera en la que se clasificará la neoplasia, y con esto se partirá para poder ofrecer al paciente un adecuado manejo multimodal de su patología (8).

La clasificación de Reese-Ellsworth (R-E) (**Tabla 1**) es considerada como la primera clasificación que se utilizó para describir el grado de invasión intraocular, específicamente para predecir de la posibilidad de conservar una adecuada visión posterior al uso de radioterapia de haz externo (EBR). Esta clasificación divide los ojos afectados en 5 grupos distintos, según el número de lesiones, tamaño, ubicación, y presencia de siembra vítrea (2, 6, 12). Sin embargo, este sistema de clasificación ha sido dejado de lado en la actualidad debido al desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento que han reemplazado en gran parte el uso de EBR, teniendo como finalidad la posibilidad de brindar un manejo más conservador (2, 4).

Tabla 1. Clasificación de Reese-Ellsworth		Pronóstico
<b>Grupo I</b>	Tumor único o múltiple inferior 4 dp, detrás del ecuador del ojo	Muy favorable
<b>Grupo II</b>	Tumor único o múltiple inferior 4-10 dp, detrás del ecuador del ojo	Favorable
<b>Grupo III</b>	Tumor aislado superior a 10 de detrás o delante del ecuador del ojo	Dudoso
<b>Grupo IV</b>	Tumores múltiples superiores a 10 dp y llega a la ora serrata	Desfavorable
<b>Grupo V</b>	Tumores que invaden más de la mitad de la retina y con diseminación en el vítreo	Muy desfavorable
dp: diámetro pupilar, equivale a 1,5-1,75 mm		

**Fuente:** Diagnóstico y tratamiento en pacientes con retinoblastoma. Polo del conocimiento. 2022.

En el 2004 se desarrolló la Clasificación Internacional de Retinoblastoma (IRC) (**Tabla 2**), que es un nuevo sistema que proporciona una clasificación más sencilla de usar y que se puede aplicar a las nuevas modalidades de tratamiento que están disponibles para el manejo de esta neoplasia, estableciendo así una mejor predicción del posible éxito del tratamiento (2, 3, 8, 12, 15). Este sistema de clasificación divide al paciente en 5 grupos que van de la letra “A” a la letra “E”, de menor a mayor gravedad, que se basa principalmente en el tamaño tumoral, ubicación, y se le da mucha importancia a la gravedad y extensión de las siembras tumorales dentro de la cavidad vítrea y el espacio subretiniano (2, 7, 8, 12, 15). Ayuda a predecir el éxito de modalidades conservadoras como lo es la quimioterapia y otras terapias focales, dejando de lado terapias con mayor morbilidad y mortalidad como lo son la enucleación y la EBR, debido a que estas en la actualidad han pasado a ser un segundo plano de tratamiento (3, 12).

**Tabla 2. Clasificación Internacional de Retinoblastoma**

A: tumores pequeños alejados de la fovea y del nervio óptico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pequeños tumores retinianos &lt;3 mm de diámetro.</li> <li>• Situados a más de 3 mm de la fovea o del nervio óptico.</li> <li>• Sin invasión vítrea.</li> <li>• Sin desprendimiento de retina asociado.</li> </ul>
B: todos los demás tumores exclusivamente retinianos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores retinianos que ocupan menos del 50% del ojo.</li> <li>• Sin invasión vítrea.</li> <li>• Desprendimiento de retina inferior a 5 mm alrededor de la base del tumor.</li> </ul>
C: invasiones localizadas del vítreo o prerretinianas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores que ocupan menos de dos terceras partes del globo.</li> <li>• Invasión vítrea mínima localizada.</li> <li>• Presencia de fragmentos prerretinianos localizados.</li> <li>• Desprendimiento de retina más importante que en el grupo B.</li> <li>• Sin masa subretiniana.</li> </ul>
D: invasión vítrea o subretiniana difusa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasión vítrea masiva o subretiniana.</li> <li>• Masa subretiniana o en el vítreo.</li> <li>• Desprendimiento de retina.</li> <li>• Glaucoma por cierre del ángulo.</li> </ul>
E: factor de mal pronóstico para la conservación ocular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masas tumorales que ocupan más de dos terceras partes del globo, sin potencial visual.</li> <li>• Ó afectación, o segmento anterior o del cuerpo ciliar.</li> <li>• Ó glaucoma neovascular, hemorragia intravítrea, hipema, atrofia del globo ocular, hematoma intraocular o aspecto de pseudotumor inflamatorio.</li> </ul>

**Fuente:** Retinoblastoma. EMC - Pediatría. 2021.

En el 2006 se desarrolló el Sistema Internacional de Estadificación del Retinoblastoma (IRSS), que es un nuevo sistema de clasificación que se basa en 5 estadios que van del estadio 0 al estadio IV (**Tabla 3**). Integra la extensión loco regional y a distancia de la neoplasia, permitiendo así poder establecer factores pronósticos para etapas iniciales de la enfermedad y predecir el grado de supervivencia libre de la enfermedad en etapas más avanzadas de esta, ya que el estadio en el que se clasifican influye en la elección de la opción de modalidad de tratamiento, el pronóstico visual y el riesgo de recaída extraocular del paciente (2, 3, 12).

Tabla 3. Sistema Internacional de Estadificación del Retinoblastoma		Pronóstico
<b>Estadio 0</b>	Pacientes con tratamiento conservador	Muy favorable
<b>Estadio I</b>	Ojo enucleado, resección histológica completa	Favorable
<b>Estadio II</b>	Ojo enucleado, tumor microscópico residual	Favorable
<b>Estadio III</b>	Extensión regional: a. Afectación de los tejidos blandos orbitarios b. Extensión ganglionar preauricular o cervical	Dudoso
<b>Estadio IV</b>	Enfermedad metastásica: a. Metástasis hematógenas, sin afectación del SNC 1. Lesión única 2. Múltiples lesiones b. Metástasis del sistema nervioso central con o sin otra afectación locorregional o metastásica 1. Lesión prequiasmática 2. Masa en sistema nervioso central 3. Enfermedad leptomenígea	Desfavorable  Muy desfavorable

**Fuente:** Diagnóstico y tratamiento en pacientes con retinoblastoma. Polo del conocimiento. 2022.

En la actualidad existen múltiples clasificaciones de estadiaje realizados por la Comisión Conjunta Estadounidense para el Cáncer (AJCC), e incluyen al retinoblastoma (**Tabla 4**). Esta es una clasificación patológica que ha tenido un auge de importancia y utilidad en los últimos años. Se basa en un sistema de estadificación clínico y patológico bajo las siglas de "TNM", que incluye una estadificación preoperatoria y postoperatoria, ya que sus siglas simbolizan la "T" de tumor (grado de afectación intraocular), "N" de ganglios linfáticos involucrados y "M" de metástasis, la cual ha sido recientemente actualizada en 2017 siendo su octava edición, e incorporando una nueva sigla, pasando a ser ahora TNMH, siendo la H la definición del rasgo hereditario del paciente (3, 4, 8, 10). Este sistema de clasificación permite predecir de una manera más confiable el pronóstico visual y general del paciente, así como el riesgo de recaída extraocular (2, 8). Razón por la cual se ha convertido en el estándar de oro para definir la extensión del retinoblastoma en el momento del diagnóstico (8).

**Tabla 4. Octava Edición AJCC cTNMH Estadificación de Retinoblastoma**

**Definición de tumor primario (cT)**

<b>cTX</b>	Evidencia desconocida de tumor intraocular
<b>cT0</b>	Sin evidencia de tumor intraocular
<b>cT1</b>	Tumor(es) intraocular(es) con líquido subretiniano $\leq 5$ mm desde la base de cualquier tumor
<b>cT1a</b>	Tumores $< 3$ mm y más allá de 1,5 mm del disco y la fovea
<b>cT1b</b>	Tumores $> 3$ mm o más cerca de 1,5 mm del disco y la fovea
<b>cT2</b>	Tumor(es) intraocular(es) con desprendimiento de retina, siembra vítrea o siembra subretiniana
<b>cT2a</b>	Líquido subretiniano $> 5$ mm desde la base de cualquier tumor
<b>cT2b</b>	Tumores con siembra vítrea y/o siembra subretiniana
<b>cT3</b>	Tumor(es) intraocular(es) avanzado(s)
<b>cT3a</b>	Ptisis o pre-ptisis bulbi
<b>cT3b</b>	Invasión tumoral de la pars plana, cuerpo ciliar, cristalino, zónulas, iris o cámara anterior
<b>cT3c</b>	Presión intraocular elevada con neovascularización y/o bunhthalmos
<b>cT3d</b>	Hipema y/o hemorragia vítrea masiva
<b>cT3e</b>	Celulitis orbitaria aséptica
<b>cT4</b>	Tumor(es) extraocular(es) que involucra(n) la órbita, incluido el nervio óptico
<b>cT4a</b>	Evidencia radiológica de compromiso del nervio óptico retrobulbar o engrosamiento del nervio óptico o compromiso de los tejidos orbitarios
<b>cT4b</b>	Tumor extraocular clínicamente evidente con proptosis y masa orbitaria

**Definición de ganglios linfáticos regionales (cN)**

<b>cNX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>cN0</b>	Sin compromiso de los ganglios linfáticos regionales
<b>cN1</b>	Evidencia de afectación de los ganglios linfáticos preauriculares, submandibulares y cervicales

**Definición de metástasis a distancia (M)**

<b>cM0</b>	Sin signos o síntomas de metástasis intracraneal o a distancia
<b>cM1</b>	Metástasis a distancia sin confirmación microscópica
<b>cM1a</b>	Tumor(es) que involucran cualquier sitio distante (p. ej., médula ósea, hígado) en pruebas clínicas o radiológicas
<b>cM1b</b>	Tumor que afecta al sistema nervioso central en las imágenes radiológicas (sin incluir el retinoblastoma trilateral)
<b>pM1</b>	Metástasis a distancia con confirmación microscópica
<b>pM1a</b>	Confirmación histopatológica de tumor en cualquier sitio distante (p. ej., médula ósea, hígado u otro)
<b>pM1b</b>	Confirmación histopatológica de tumor en líquido cefalorraquídeo o parénquima del SNC

**Definición de rasgo hereditario (H)**

<b>HX</b>	Evidencia desconocida o insuficiente de una mutación constitucional del gen RB1
<b>HO</b>	Alelos RB1 normales en sangre analizados con ensayos de alta sensibilidad demostrados
<b>H1</b>	Retinoblastoma bilateral, retinoblastoma con un tumor embrionario intracraneal en la línea media del SNC (es decir, retinoblastoma trilateral), paciente con antecedentes familiares de retinoblastoma o definición molecular de mutación constitucional del gen RB1

**Fuente:** The management of retinoblastoma. Oncogene. 2018.

**Tratamiento**

En la actualidad existen múltiples y diversas modalidades de tratamiento, cuyo principal objetivo se ha enfatizado en poder salvar la vida del paciente, tener una adecuada recuperación del ojo afectado y así mejorar la función visual de este. Las diferentes opciones de tratamiento dependen principalmente del momento del diagnóstico, priorizando en que se debe realizar un diagnóstico temprano, así como también depende del tamaño tumoral, número de lesiones, localización, lateralidad y extensión intraocular y extraocular de la neoplasia (2, 6, 8). Es por esto que es de gran importancia realizar una valoración multidisciplinario que incluya un oftalmólogo, oncólogo médico, radioterapeuta, genetista, trabajador social, entre otros (10). Dentro de las modalidades terapéuticas disponibles está la cirugía, las terapias focales, las diversas modalidades de aplicación de quimioterapia como intravenosa (IVC), intraarterial (IAC) e intravítrea (IViC), y la radioterapia (2, 8).

La enucleación es la modalidad terapéutica más antigua descrita para el tratamiento de retinoblastoma unilateral, sin embargo, sigue teniendo indicación en casos avanzados (7). Las principales indicaciones son, en casos de retinoblastoma unilateral avanzado, como en el grupo E, en algunos casos del grupo D, principalmente cuando existe una afectación intraocular extensa con invasión de la cavidad vítrea, así como en el caso de retinoblastoma bilateral, realizándolo en algunos casos en el ojo mayormente afectado (3, 8, 12). Esta modalidad de tratamiento permite que en los pacientes que presenten una afectación sin visión salvable sea posible que puedan tener una vida libre de enfermedad y con esto una mejor calidad de vida (7, 10). Otras de las indicaciones son cuando hay una afectación extensa del nervio óptico, invasión del segmento anterior, glaucoma neovascular, hemorragia intraocular, celulitis orbitaria y el no tener potencial de recuperación de una adecuada visión o muy mal pronóstico visual (10). Debido al auge de nuevas formas de tratamiento conservador como la quimioterapia y las terapias focales, se ha visto una disminución considerable en la frecuencia de uso de este tipo de cirugía (3, 12).

Para realizar este procedimiento se debe contar con un oftalmólogo experimentado en este tipo de cirugía, ya que el ojo se debe extirpar intacto, para evitar la diseminación de la neoplasia en la órbita y a la vez evitar

la perforación del globo ocular. Además de que junto con el globo ocular se debe extirpar una sección larga, generalmente de unos 10-15 mm del nervio óptico, para optimizar la estadificación y tener un mejor resultado quirúrgico (2, 7). Posterior a la extirpación se coloca un implante ocular u ojo protésico, cuyo material puede variar desde silicona, polimetilmetacrilato, polietileno poroso o hidroxapatita, dependiendo de lo que se tenga disponible (2, 3, 15).

En algunos casos avanzados principalmente cuando se presenta enfermedad orbitaria es necesario realizar una combinación de tratamiento en conjunto con quimioterapia neoadyuvante previo a realizar la enucleación, y en algunos casos también asociando radioterapia, logrando así un buen control tumoral, y con esto una reducción en el riesgo de recurrencia orbitaria secundaria y de metástasis sistémica (2, 3, 15). Posterior al procedimiento se realiza un análisis histopatológico detallado que permite realizar una adecuada estadificación del tumor y evaluar factores de alto riesgo, dentro de los cuales se encuentra una invasión significativa de la úvea, del segmento anterior o del nervio óptico, así como también poder realizar estudios genéticos (3, 8, 15).

Dentro de las modalidades de manejo conservador se encuentran las terapias focales, que incluye la fotocoagulación con láser, la termoterapia transpupilar y la crioterapia (2, 8, 15). Estos generalmente se utilizan en casos de retinoblastoma bilateral, especialmente para tumores de pequeño tamaño (Grupo A o B), alrededor de 3-6 mm, generalmente en combinación con quimioterapia después de 2 o 3 ciclos, así como para el tratamiento de tumores pequeños recurrentes o semillas subretinianas (2, 15). Con esto se han podido lograr índices de control local de hasta un 70-80% (2).

La fotocoagulación con láser implica el uso de láser de argón indirecto (532 nm) y láser transpupilar indirecto o transescleral de diodo (810 nm), con el objetivo de detener la vascularización del tumor, y aplicar un tratamiento directo para lograr la regresión del tumor (2, 8, 12). Es utilizada principalmente para el tratamiento de tumores localizados en el ecuador del ojo o posterior a este, así como en casos que presentan neovascularización retiniana posterior a radioterapia (2).

La crioterapia consiste en realizar una congelación tumoral administrando nitrógeno líquido a la esclerótica que recubre el tumor bajo visualización mediante oftalmoscopia indirecta (4, 15). Se realiza mediante una técnica de 1 o 2 sesiones mensuales de triple de congelación y descongelación (2, 8, 12). Esta terapia está indicada para el tratamiento de tumores periféricos pequeños y recurrentes ubicados en la parte posterior o anterior de la retina (2, 4). Generalmente utilizada en conjunto con IVC o IAC, logrando un efecto sinérgico, ya que aumenta la penetración de la quimioterapia, logrando tasas de control tumoral muy favorables (2, 4, 8).

Por último, la termoterapia transpupilar (TTT) es una técnica que administra una temperatura de 42-60 grados Celsius durante 5-20 minutos mediante un láser de diodo de 810 nm para lograr la destrucción de las células tumorales (2, 4, 12, 15). También utilizada en conjunto a quimioterapia y radioterapia, logrando a su vez un efecto sinérgico en el tratamiento tumoral.

Dentro de los efectos adversos o complicaciones de las terapias focales en general se incluye la posible formación de cataratas focales, fibrosis retiniana localizada, desprendimiento de retina y atrofia sectorial del iris (2, 4).

La IVC es de gran utilidad en el tratamiento del retinoblastoma, al igual que en la mayoría de neoplasias que existen, reemplazando el uso de terapias más antiguas como la EBR (4). En la mayoría de casos está indicado un esquema de quimioterapia sistémica que incluye la combinación de una triple farmacoterapia con vincristina, etopósido y carboplatino generalmente durante 6 a 9 ciclos, logrando excelentes índices de tratamiento (4, 6, 8, 15). Las principales indicaciones de IVC son los tumores grandes que no son candidatos a monoterapia con tratamientos locales (grupos B, C y D), en enfermedad extraocular, en enfermedad trilateral, como tratamiento adyuvante en enfermedad intraocular con características histopatológicas de alto riesgo después de enucleación, así como uso en conjunto con terapias focales, permitiendo una reducción del tamaño tumoral para posteriormente lograr un adecuado manejo conservador (2, 6, 8, 15). También se

puede utilizar en pacientes pediátricos que son muy pequeños, principalmente por limitaciones en el uso de quimioterapia intraarterial (IAC), por el pequeño calibre de los vasos radiales o femorales de estos pacientes (4). Las complicaciones o efectos secundarios a la administración de quimioterapia suelen ser múltiples y se puede incluir desde eventos leves como pérdida de cabello, fiebre, citopenias, náuseas y vómitos, hasta otros más severos y no tan frecuentes como nefrotoxicidad, ototoxicidad, neoplasias secundarias, hiponatremia, entre otros (4).

La IAC ha ganado popularidad en los últimos años, sin embargo, ha estado disponible desde hace varias décadas, siendo un tratamiento muy eficaz para el retinoblastoma unilateral, específicamente en grupos B, C y D, teniendo excelentes resultados. Otras indicaciones en las que se utiliza con menor frecuencia incluyen algunos casos especiales de grupos E, e inclusive algunos casos de retinoblastoma bilateral (4, 8). Fue desarrollada con el principal objetivo de disminuir los efectos secundarios asociados a la IVC y a la vez aumentar el pronóstico visual de los pacientes, ya que las complicaciones sistémicas y oculares son poco frecuentes (8). La forma de aplicación es bajo anestesia general mediante un abordaje transfemoral, cateterizando la arteria carótida interna hasta llegar a la arteria oftálmica bajo guía fluoroscópica, lugar donde se inyectan lentamente los fármacos quimioterapéuticos (4, 6, 15). Los principales fármacos utilizados son el melfalán, topotecán y carboplatino, generalmente en un esquema de al menos 3 tratamientos mensuales hasta lograr una reducción del tamaño tumoral (4, 6, 8).

La IViC es una modalidad de aplicación de quimioterapia relativamente reciente que al igual que la IAC ha ido aumentando su uso en los últimos años. Como su nombre lo indica esta terapia consiste en inyectar bajo anestesia general fármacos quimioterapéuticos directamente en la cavidad vítrea (4, 6, 15). Los fármacos comúnmente utilizados incluyen melfalán, topotecán o una combinación, en un esquema de aplicación de al menos 6 inyecciones una vez cada 2 a 4 semanas (4, 6, 15). Las principales indicaciones de la IViC incluyen la presencia de semillas vítreas, que son fragmentos pequeños del tumor que se depositan en la cavidad vítrea, debido a que generalmente son resistentes a la IVC, así como en los retinoblastomas grupo D y E (4, 6, 8, 15). Las principales complicaciones incluyen efectos secundarios locales como hemorragia vítrea, desprendimiento de retina, inflamación del nervio óptico, catarata secundaria, conjuntivitis transitoria y endoftalmitis, con pocos efectos secundarios sistémicos asociados y con poco riesgo de diseminación tumoral secundaria (4, 8, 15).

La radioterapia es una modalidad terapéutica que ha sido ampliamente utilizada en el pasado debido a que el retinoblastoma es una neoplasia muy radiosensible, sin embargo, como se ha indicado ampliamente, esta ha sido reemplazada principalmente debido a sus efectos secundarios, como lo es el aumento de riesgo de neoplasias malignas secundarias. Sin embargo, actualmente en combinación con terapias focales pueden producir un adecuado control tumoral e incluso puede ser curativa (2, 15).

Las modalidades de radioterapia disponibles son la radioterapia de haz externo (ERB) y la braquiterapia en placa (8, 15). La braquiterapia en placa tiene la ventaja de estar asociada a menor tasa de efectos secundarios. Las principales indicaciones para el uso de estas opciones de tratamiento están el tratamiento de tumores pequeños en conjunto con otras terapias focales, tumores localizados en la mitad anterior del globo ocular, así como en casos de recurrencia tumoral posterior a IVC o IAC (2, 7, 10). Los principales efectos adversos incluyen el desarrollo de neoplasias malignas secundarias, cataratas, glaucoma secundario y retinopatía por radiación (2, 8).

## **CONCLUSIÓN**

A manera de conclusión es importante recalcar la gran cantidad de información acerca del retinoblastoma que se ha podido recolectar a lo largo de los años, siendo relevante destacar los grandes avances en materia de genética que en el futuro esperan ayudar a comprender con mucho mayor detalle esta patología. De ahí la importancia de que se logre obtener con los años mejor evidencia que nos ayude con el diagnóstico y manejo de esta patología. La finalidad del tratamiento y evaluación seguirá siendo principalmente mejorar la sobrevivencia de los pacientes, sin embargo, se espera cada vez más lograr un manejo multidisciplinario que

permita mejorar el pronóstico visual y general de los pacientes, ofreciéndoles una mejor calidad de vida. Esto dando énfasis en que en la mayoría de regiones a lo largo del mundo se logre obtener un diagnóstico temprano y con esto poder brindar un tratamiento más oportuno con menor morbilidad y complicaciones para los pacientes afectados.

## **Declaración de conflicto de intereses**

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

## **Declaración de financiamiento**

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review. *Journal of Neuroscience Research*. 2019;97(1):29-44. doi:10.1002/jnr.24213
2. Rodríguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatric Clinics of North America - Journals*. 2015;62(1):201-223. doi:10.1016/j.pcl.2014.09.014
3. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *EMC - Pediatría*. 2021;56(1):1-9. doi:10.1186/1750-1172-1-31
4. Manrique M, Akinbolue D, Madigan WP, Bregman J. Update on the Treatment of Retinoblastoma. *NeoReviews*. 2021;22(7):423-437. doi:10.1542/neo.22-7-e423
5. Lin FY, Chintagumpala MM. Neonatal Retinoblastoma. *Clinics in Perinatology*. 2021;48(1):53-70. doi:10.1016/j.clp.2020.12.001
6. Tacle-Humanante SS, Casillas-Umaginga LE. Diagnóstico y tratamiento en pacientes con retinoblastoma. *Polo del Conocimiento*. 2022;7(3):1308-1326. doi: 10.23857/pc.v7i3.3793
7. Chen K, Goncalves LF, Ramasubramanian A. Prenatal Diagnosis of Retinoblastoma. *Advances in Ophthalmology and Optometry*. 2021;6:55-68. doi: 10.1016/j.yaoo.2021.04.005
8. AlAli A, Kletke S, Gallie B, Lam WC. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2018;7(3):160-168. doi:10.22608/APO.201870
9. Mendoza PR, Grossniklaus HE. The Biology of Retinoblastoma. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2015;134:503-516. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.06.012
10. Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, et al. The management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2018;37(12):1551-1560. doi:10.1038/s41388-017-0050-x
11. Bisht S, Chawla B, Dada R. Retinoblastoma Genetics - Current Understanding and Future Directions. *Advances in Ophthalmology and Optometry*. 2020;5:71-87. doi:10.1016/j.yaoo.2020.05.002
12. Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma. *Journal of Child Neurology*. 2016;31(2):227-236. doi:10.1177/0883073815587943

13. Soliman SE, Racher H, Zhang C, MacDonald H, Gallie BL. Genetics and Molecular Diagnostics in Retinoblastoma—An Update. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017;6(2):197–207. doi:10.22608/APO.201711
14. Martínez-Sánchez M, Hernández-Monge J, Rangel M, Illana VO. Retinoblastoma: from discovery to clinical management. *The FEBS Journal*. 2021;289(15):4371–4382. doi:10.1111/febs.16035
15. Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84(12): 937–944. doi:10.1007/s12098-017-2395-0
16. Bouchoucha Y, et al. Retinoblastoma: From genes to patient care. *European Journal of Medical Genetics*. 2023; 66(1):104674. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104674.