



Gobierno de
México

Salud

Secretaría de Salud

PRONAM

Retinoblastoma

Protocolo Nacional de Atención Médica (PRONAM) Retinoblastoma

Glosario de Abreviaturas

- AJCC:** American Joint Committee on Cancer.
- AUC:** Área bajo la curva.
- BHC:** Biometría Hemática Completa.
- BMO:** Biopsia de médula ósea.
- CFM:** Ciclofosfamida.
- D1:** Día 1.
- D2:** Día 2.
- D3:** Día 3.
- D4:** Día 4.
- D5:** Día 5.
- DO:** Día 0.
- Do:** Dosis.
- EA:** Efectos adversos.
- EBA:** Exploración bajo anestesia.
- ES:** Electrolitos Séricos.
- FDG:** Fluorodesoxiglucosa.
- GG óseo:** Gammagrafía ósea.
- ICRB:** Clasificación Internacional de Retinoblastoma Intraocular (por sus siglas en inglés).
- IV:** Intravenoso.
- Kg:** Kilogramos.
- LCR:** Líquido Cefalorraquídeo.
- Mg:** Miligramos.
- OD:** Ojo derecho.
- OI:** Ojo izquierdo.
- OCT:** Tomografía de coherencia óptica.
- PET/CT:** Tomografía por Emisión de Positrones combinada con Tomografía Computarizada.
- PFH:** Pruebas de Funcionamiento Hepático.
- PFR:** Pruebas de Funcionamiento Renal.
- QIA:** Quimioterapia intraarterial.
- QT:** Quimioterapia.
- RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.
- RT:** Radioterapia.
- RTB:** Retinoblastoma.
- SC:** Subcutáneo.
- SNC:** Sistema Nervioso Central.
- TAC:** Tomografía axial computarizada.
- TCPH:** Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.
- TP:** Tiempo de Protrombina.
- TPT:** Tiempo de Tromboplastina Parcial.
- US:** Ultrasonido.

PROTOCOLO NACIONAL DE ATENCIÓN MÉDICA (PRONAM)

Retinoblastoma

Introducción

El retinoblastoma es un tumor maligno que se origina en la retina neural y constituye la neoplasia ocular más frecuente en la edad pediátrica. Clínicamente, el tumor puede manifestarse de forma unilateral o bilateral (sincrónico o metacrónico). Dentro del ojo afectado, puede presentarse como un tumor único (unifocal) o múltiple (multifocal).

Históricamente, esta neoplasia fue descrita desde el siglo XVI por Pawius; durante mucho tiempo fue conocida con el término “hongo hematodes”, hasta que, a principios del siglo XIX, Wardrop la reconoció como una patología originaria del ojo y en consecuencia, realizó la primera enucleación como tratamiento. El término actual, retinoblastoma, fue finalmente acuñado por Frederick Verhoeff en 1922.^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

Epidemiología

El Retinoblastoma, representa entre el 2.5% y el 4% de todas las neoplasias malignas en la edad pediátrica. No existe una predilección geográfica, étnica o sexual establecida, sin embargo, en la literatura se reportan tasas de prevalencia más altas en Asia y África. La incidencia global es de aproximadamente 9,000 casos cada año. En Estados Unidos la incidencia es de 3.9 nuevos casos por cada millón de habitantes menores a 5 años.^{1, 4, 5, 6}

En México, se ha reportado una incidencia de 5.6 casos de retinoblastoma por millón de pacientes en edad pediátrica, superando ligeramente a la reportada en Estados Unidos. La edad media de diagnóstico es a los 2 años.^{7, 8}

En países de ingresos altos la mayoría de los pacientes, se diagnostica en etapas tempranas, por lo que el 50% de los ojos afectados pueden ser preservados, por lo contrario, en países de ingresos bajos y medianos es más frecuente que se detecte en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que limita opciones de tratamiento conservadoras, teniendo un pronóstico menos favorable.^{1, 7}

¹ Nag, A. (et, al). Retinoblastoma – A comprehensive review, update and recent advances. Indian Journal of Ophthalmology. 2024 72(6). 778-788. DOI: 10.4102/IJO.IJO_2414_23.

² Fish, J. (et, al). Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2022. Elsevier. Seventh Edition. 583-595.

³ Rodríguez-Galindo C. (et, al). One world, one vision. National Institutes of Health. Pediatrics. 2008. 122(3). DOI: 10.1542/peds.2008-05118.

⁴ Blaney, S. (et, al). Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. 2021. Wolters Kluwer. Eighth Edition. 3495-3565.

⁵ Mohammed, M. (et, al). The Impact of Tumor Laterality (Unilateral vs. Bilateral) on Presentation and Management Outcome in Patients with Retinoblastoma. Journal of Clinical Medicine. 2024. 13(7) 2146. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13072146>.

⁶ Lansingh, V. (et, al). Retinoblastoma in Mexico: Part I. A review of general knowledge of the disease, diagnosis, and management. Boletín Médico del Hospital Infantil de México /English Edition). 2015.72(5) 299-306. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.09.001>.

⁷ Leal.Leal C. (et, al). A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group.Br J Ophthalmol. 2004. 88: 1075-1077. DOI: 10.1136/bjo.2003.

⁸ Garza-Garza L. (et, al). Challenge of Retinoblastoma in Mexico in 2020: Perspectives and Solution. Journal of Ophthalmology. 2020. Vol 2020 6 pages. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1953602>.

La supervivencia en pacientes con Retinoblastoma en países de ingresos altos, varía entre el 90% y 95%, resultado de un diagnóstico temprano y de los avances de tratamiento en los últimos años. Actualmente el retinoblastoma es altamente curable, sin embargo, en países de ingresos bajos y medianos, las tasas de supervivencia son mucho más bajas. Lo anterior, se asocia a factores como: diagnóstico tardío, baja adherencia terapéutica, nivel educativo más bajo y falta de acceso a los servicios de salud; lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento.^{6, 8, 9}

En México, el retinoblastoma puede considerarse la segunda neoplasia sólida más común, sin embargo, no existe suficiente información al respecto. En un porcentaje significativo de los casos (aproximadamente 47%), se observa una edad de presentación más tardía y un diagnóstico en estadios avanzados. Este diagnóstico tardío, es un factor determinante que impacta negativamente el pronóstico funcional y la calidad de vida. La supervivencia global a 5 años en México, se estima en un 85%, con tasas de mortalidad reportadas entre el 9.1% y el 16%. Estas cifras son comparables a las de otros centros de referencia en Latinoamérica.^{7, 8, 10}

Genética en el retinoblastoma

En el 60% de los pacientes se tratará de casos esporádicos, 40% será hereditario. De todos los casos, el 60% será unilateral esporádico; 25% serán bilaterales hereditarios y 15% serán casos unilaterales de carácter hereditario.³

Se ha descrito el modelo de «doble golpe» en la inactivación de ambos alelos del gen supresor tumoral *RB1*, para describir el inicio del retinoblastoma. En dicho modelo, se requieren dos eventos mutacionales del gen *RB1*, para el desarrollo de este tumor. En el caso del retinoblastoma hereditario, la primera mutación (primer golpe) será de tipo germinal (alelo materno o paterno) y una mutación adquirida de tipo somática (segundo golpe). En el caso de los retinoblastomas «esporádicos o no hereditarios», las dos mutaciones son somáticas.¹

La inactivación bialélica de *RB*, es necesaria para iniciar la aparición del retinoblastoma, pero se ha descrito que no es suficiente para desarrollarlo, ya que, en el caso de retinomas, estos presentan delección de ambos alelos de *RB1*.

Actualmente, se sabe que además de la inactivación del gen *RB*, se requieren otros eventos mutacionales como la trimetilación de H3K4 y H3K9 y/o la expresión del oncogén SYK, entre otros. En los casos donde no se identifica la mutación del gen *RB1*, se ha reportado la amplificación del gen N-myc, lo cual ocurre en hasta el 5% de los casos.¹

⁹ Chantada, M. (et, al). Clinical Practice Guidelines SIOP-PODC Recommendations for Grduated-Intensity Treatment of Retinoblastoma in Deveping Countries. Pediatric Blood & Cancer. 2013. 60:719-727.

¹⁰ Cruz-Galvez C. (et, al). Retinoblastoma: Review and new insights. 2022: 12. DOI: 10.3389/fonc.2022.963780

Lateralidad

- **Unilateral:** Pueden presentarse uno o varios tumores en un mismo ojo, la mediana de edad en retinoblastoma unilateral es de 23 meses. Los tumores pueden ser sincrónicos o metacrónicos.²
- **Bilateral:** Puede presentarse como uno o varios tumores en ambos ojos, sincrónicos o metacrónicos. Estos pacientes presentan la forma heredable de la enfermedad, o puede presentarse como una mutación *de novo*. La mayoría de las veces se presenta antes de los dos años. La severidad puede ser variable en ambos ojos, lo cual es importante para la decisión terapéutica.^{2, 11}
- Existe el retinoblastoma **trilateral**, caracterizado por la aparición de un tumor neuroectodérmico intracraneal (generalmente pineoblastoma) en un paciente con retinoblastoma bilateral, con una incidencia aproximada del 4%.

Datos clínicos

Los datos clínicos de retinoblastoma dependerán del estadio clínico en el que se encuentre al diagnóstico. El signo clínico más común (hasta 56% de los pacientes) será la leucocoria. En segundo lugar, se encuentra el estrabismo (ya sea divergente o convergente), con una incidencia de hasta el 20%. En hasta un 7% de los pacientes se identifica glaucoma, que se manifiesta clínicamente con dolor ocular, 5% con disminución de la agudeza visual, así como hifema sin evento de traumatismo ocular, heterocromía de iris, celulitis orbitaria, ptosis bulbi, entre otros.³

De manera general, el retinoblastoma se clasifica en enfermedad ocular y extra ocular (estadio orbitario y metastásico). Comparado con países de alto ingreso, en Latinoamérica (incluido México), un gran porcentaje de pacientes será diagnosticado en estadios extraoculares.⁴ Los casos extraoculares se pueden presentar como síndrome orbitario, caracterizado por la presencia de bftalmos, proptosis, eritema y/o dolor ocular. En los casos metastásicos puede haber afección del sistema nervioso central (nervio óptico hasta quiasma óptico o bien infiltración de la piamadre al espacio subaracnoideo con diseminación a encéfalo, neuroeje o LCR), afección a médula ósea, hueso y/o hígado.³

Las manifestaciones clínicas son similares en todos los grupos de edad, sin embargo, en pacientes menores de 1 año es más común que el síntoma principal sea estrabismo, a diferencia de los mayores de 1 año, en los que el síntoma principal es la leucocoria.¹² En México se presenta con mayor frecuencia leucocoria (79.3%), estrabismo (50%), proptosis (3.3%) y glaucoma (0.7%).⁸

¹¹ Brennan, R. (et, al). Ocular Salvage and Vision Preservation Using a Topotecan-Based Régimen for Advanced Intraocular Retinoblastoma. Journal of Clinical Oncology. 2017. 36(1). 72-77. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2996>.

¹² Kim, H. (et, al). Clinical Features and Long-term Prognosis of Retinoblastoma according to Age at Diagnosis. Korean J Ophthalmol 2020. 34(3) 242-250. DOI: <https://doi.org/10.3341/kjo.2019.0097>

Así como una edad media de diagnóstico de 28 meses para retinoblastoma unilateral y 14 meses para retinoblastoma bilateral; 7% de los casos de retinoblastoma presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, secundario a un retraso en el diagnóstico de hasta 6-7 meses.^{7, 8}

Cuando el retinoblastoma se encuentra asociado al síndrome de delección 13q, se presentan características dismórficas como lóbulos auriculares antevertidos, frente prominente y retraso mental grave.¹²

El 88% de casos unilaterales, suele detectarse en presentaciones más avanzadas (grupo D o E), ya que, la visión del ojo sano, puede compensar la pérdida visual del ojo afectado, retrasando la percepción del problema por parte de los cuidadores; comparado contra el 46% de los casos bilaterales, donde la exploración de un ojo, permite el diagnóstico oportuno del otro.⁵

Diagnóstico

El diagnóstico de retinoblastoma es clínico, ante la presencia de los signos y síntomas antes mencionados. Posteriormente, se debe realizar una exploración oftalmológica bajo anestesia, con la finalidad de evaluar la totalidad de la retina de ambos ojos, identificar la presencia de tumor y a su vez, de acuerdo a los hallazgos, realizar una estadificación precisa con base en la Clasificación Internacional del Retinoblastoma (ICRB). En el caso de los retinoblastomas bilaterales, cada ojo deberá ser estadificado por separado.³

El ultrasonido ocular es una herramienta diagnóstica no invasiva, que apoya el diagnóstico clínico de retinoblastoma, en el que se describe una masa irregular, más ecogénica que el cuerpo vítreo, con calcificaciones finas que generan una sombra acústica característica. Además, se suelen describir las características de crecimiento del tumor; en el caso de los tumores endofíticos que surgen de las capas internas de la retina y crecen hacia el cuerpo vítreo. Los tumores exofíticos se originan en las capas externas y crecen en el espacio subretiniano, lo que provoca un desprendimiento de retina con exudado subretiniano y provoca la siembra de tumores subretinianos.³

Al evaluar la extensión de la enfermedad, se debe determinar si el paciente se encuentra en un estadio ocular o extraocular. En todos los casos se deberá realizar resonancia magnética de órbitas, simple y contrastada; descrito como el método más sensible para evaluar la posibilidad de extensión del tumor de manera extraocular a tejidos blandos, así como la extensión de la enfermedad al nervio óptico ipsilateral y la extensión intracraneal.³

Estudios de extensión requeridos:

A. Estadios oculares:

1. Valoración por oftalmología, para exploración bajo anestesia (EBA), que nos permita estadificación de tumor (es).
2. Resonancia magnética de órbitas simple y contrastada bajo sedación.

B. Estadios extra oculares:

1. Valoración por oftalmología para exploración bajo anestesia (EBA) que nos permita estadificación de tumor (es).
2. Resonancia magnética de órbitas simple y contrastada bajo sedación.
3. En caso de que el paciente presente metástasis a SNC, será necesario complementar con resonancia magnética de neuroeje simple y contrastada.
4. Biopsia de médula ósea bilateral y punción lumbar.
5. Gamagrama óseo y en caso de sospechar no solo metástasis óseas sino también a hígado se deberá realizar PET/CT con FDG.

Sistemas de estadificación

Todas las niñas, niños y adolescentes deben someterse a una exploración bajo anestesia con profesionales especializados en oftalmología pediátrica, que incluya tonometría, examen con lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta.⁹

La **Clasificación Internacional de Retinoblastoma Intraocular** (ICRB, por sus siglas en inglés) divide a los pacientes en 5 grupos. Inicia con el Grupo A, los pacientes más fácilmente tratables y finaliza con el Grupo E, los de muy alto riesgo y de difícil tratamiento.⁶

Tabla 1. Clasificación Internacional de Retinoblastoma Intraocular (ICRB)

Grupo	Subgrupo	Referencia rápida	Hallazgos específicos
A		Tumor pequeño	Retinoblastoma </3 mm en tamaño.
B		Tumor mayor	Retinoblastoma >/3 mm en tamaño ó:
		Mácula	Localización de retinoblastoma en mácula (</ 3 mm de fovea).
		Yuxtapapilar	Localización de retinoblastoma yuxtapapilar (</ 1.5 mm de disco).
		Líquido subretiniano	Líquido claro subretiniano </3 mm del margen.
C	C1	Siembras localizadas	Retinoblastoma con siembras subretinianas </ 3 mm.
	C2	Siembras localizadas	Retinoblastoma con siembras vítreas </ 3 mm.
	C3	Siembras localizadas	Tanto siembras subretinianas como vítreas </ 3 mm.
D	D1	Siembras difusas	Retinoblastoma con siembras subretinianas >3 mm.
	D2	Siembras difusas	Retinoblastoma con siembras vítreas >3 mm.
	D3	Siembras difusas	Tanto siembras subretinianas como vítreas >3 mm.
E	Retinoblastoma extenso		• Extenso retinoblastoma que ocupa >50% de la cavidad vítrea ó -Glaucoma neovascular, medio opaco proveniente de hemorragia de cámara anterior, vítreo o espacio subretiniano ó • Invasión post laminar del nervio óptico. • Invasión a coroides >2 mm, esclera, órbita o cámara anterior.

Fuente: Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al.: High-risk retinoblastoma based on international classification of retinoblastoma: analysis of 519 enucleated eyes. Ophthalmology 120 (5): 997-1003, 2013.

En pacientes enucleados existe la estadificación histopatológica de retinoblastoma de acuerdo a la American Joint Committee on Cancer (AJCC), la cual no solo toma en cuenta la pieza histológica sino también las características genéticas del paciente. Además, contamos con el Sistema Internacional de Estadificación de Retinoblastoma del Children's Oncology Group.

Tabla 2. Estadificación Histopatológica de acuerdo a la AJCC

A) Definición de rasgo hereditario

Categoría H	Criterios H
Hx	Datos insuficientes para determinar la presencia de una mutación constitucional en el gen <i>RB1</i> .
H0	Alelos de <i>RB1</i> normales en sangre verificados mediante análisis de sensibilidad alta.
H1	Retinoblastoma bilateral, retinoblastoma con un tumor neuroectodérmico, primitivo intracraneal (es decir, retinoblastoma trilateral), pacientes con historia familiar de retinoblastoma o definición molecular de una mutación constitucional en el gen <i>RB1</i> .

B) Definiciones patológicas del tumor primario

Categorías pT	Criterios pT
pTX	Indicios de tumor intraocular desconocidos.
pT0	Sin indicios de tumor intraocular.
pT1	Uno o más tumores intraoculares sin invasión local, invasión focal de la coroides ni compromiso prelaminar o intralaminar de la papila óptica.
pT2	Uno o más tumores intraoculares con invasión local.
• pT2a	Invasión concomitante focal de la coroides y compromiso prelaminar o intralaminar de la papila óptica.
• pT2b	Invasión concomitante focal de la coroides y compromiso prelaminar o intralaminar de la papila óptica.
pT3	
• pT3a	Invasión masiva de la coroides (>3 mm en su diámetro más grande o focos múltiples de compromiso coroideo focal que afecte en total >3 mm, o cualquier compromiso que abarque el grosor total de la coroides).
• pT3b	Invasión retrolaminar de la papila óptica, sin compromiso del extremo transversal del nervio óptico.
• pT3c	Cualquier compromiso del grosor parcial de la esclerótica dentro de los dos tercios internos.
• pT3d	Invasión del grosor total de la esclerótica dentro del tercio externo, o invasión dentro o alrededor de los canales emisarios.
pT4	Indicios de tumor extraocular: tumor en el extremo transversal del nervio óptico, tumor en los espacios meníngeos alrededor del nervio óptico, invasión del grosor total de la esclerótica con invasión de la episclera, el tejido adiposo adyacente, el músculo extraocular, el hueso, la conjuntiva o los párpados.

C) Definición de ganglios linfáticos

Categoría N	Criterios N
Nx	Compromiso de ganglios linfáticos regionales no evaluable.
N0	Sin compromiso de ganglios linfáticos.
N1	Evidencia de compromiso de los ganglios linfáticos preauriculares, submandibulares y cervicales.

D) Definiciones clínicas y patológicas de metástasis a distancia

Categorías M	Criterios M
cM0	No hay signos ni síntomas de metástasis a distancia o intracraneal.
cM1	Metástasis a distancia sin confirmación microscópica.
• cM1a	Uno o más tumores que comprometen cualquier sitio a distancia (por ejemplo, médula ósea, hígado) según las pruebas clínicas o radiológicas.
• cM1b	Tumor que compromete el SNC según imágenes radiológicas (sin incluir al retinoblastoma trilateral)
pM1	Metástasis a distancia con confirmación histopatológica.
• pM1a	Confirmación histopatológica de tumor en cualquier sitio a distancia (por ejemplo, médula ósea, hígado u otro).
• pM1b	Confirmación histopatológica de tumor en el líquido cefalorraquídeo o el parénquima del SNC.

E) Grupos de estadios pronósticos de la AJCC

4pT	N	M	H	Grupo de estadio patológico correspondiente
pT1, pT2 o pT3	pN0	cM0	Cualquiera	I
pT4	pN0	cM0	Cualquiera	II
Cualquiera	pN1	cM0	Cualquiera	III
Cualquiera	Cualquiera	cM1 o pM1	Cualquiera	IV

Fuente: Mallipatna A, Gallie BL, Chevez-Barrios P, et al.: Retinoblastoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer; 2017, pp. 819-31.

Tabla 3. Sistema de Estadificación Internacional de Retinoblastoma (IRSS)

Estadio	Descripción
0	Solo tumor intraocular.
I	Ojo enucleado y resección completa confirmada por examen histológico.
II	Ojo enucleado y tumor residual microscópico.
III	Diseminación regional. a. Enfermedad orbitaria manifiesta.

		b. Diseminación a ganglio linfático preauricular o cervical.
IV	Enfermedad metastásica.	a Metástasis hematógenas (sin compromiso a SNC): • Lesión única • Lesiones múltiples
		b Diseminación al SNC (o cualquier otro sitio de enfermedad regional o metastásica regional, o sin estos): • Lesión prequiasmática • Masa en SNC • Enfermedad leptomenígea y en LCR

Fuente: Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al.: A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 47 (6): 801-5, 2006.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento del retinoblastoma ha evolucionado, actualmente se busca además de salvar la vida del paciente, intentar preservar el ojo y la mayor agudeza visual posible. El manejo de estos pacientes, debe realizarse exclusivamente en centros hospitalarios que cuenten con un equipo multidisciplinario experto, incluyendo oncología y oftalmología pediátricas. Los objetivos primarios del tratamiento son: 1) salvar la vida del paciente, 2) preservar la visión y 3) minimizar la toxicidad a largo plazo, como la asociada a la radioterapia.^{6, 5, 13}

La estrategia terapéutica es altamente individualizada y se determina por una serie de factores clave, que incluyen: la lateralidad de la enfermedad (unilateral o bilateral), la clasificación intraocular (Grupos A-E de la ICRB), la presencia o no de enfermedad extraocular (Estadios III-IV del IRSS), condiciones generales del paciente, las herramientas con los que cuenta el centro de atención médica.

La quimioterapia intravenosa combinada con tratamiento focales, puede lograr una tasa de preservación ocular del 90% o más, cuando los ojos se encuentran en los grupos B y C e incluso se puede considerar en pacientes con estadio D con percepción visual. Sin embargo, en los pacientes que se encuentran en grupo E, se debe realizar enucleación.⁶ La quimioterapia intravenosa con tratamiento local adyuvante, históricamente logró tasas de salvamento del globo ocular del 90% o más, en los grupos A, B y C; pero más bajas en los grupos D (47%).¹³

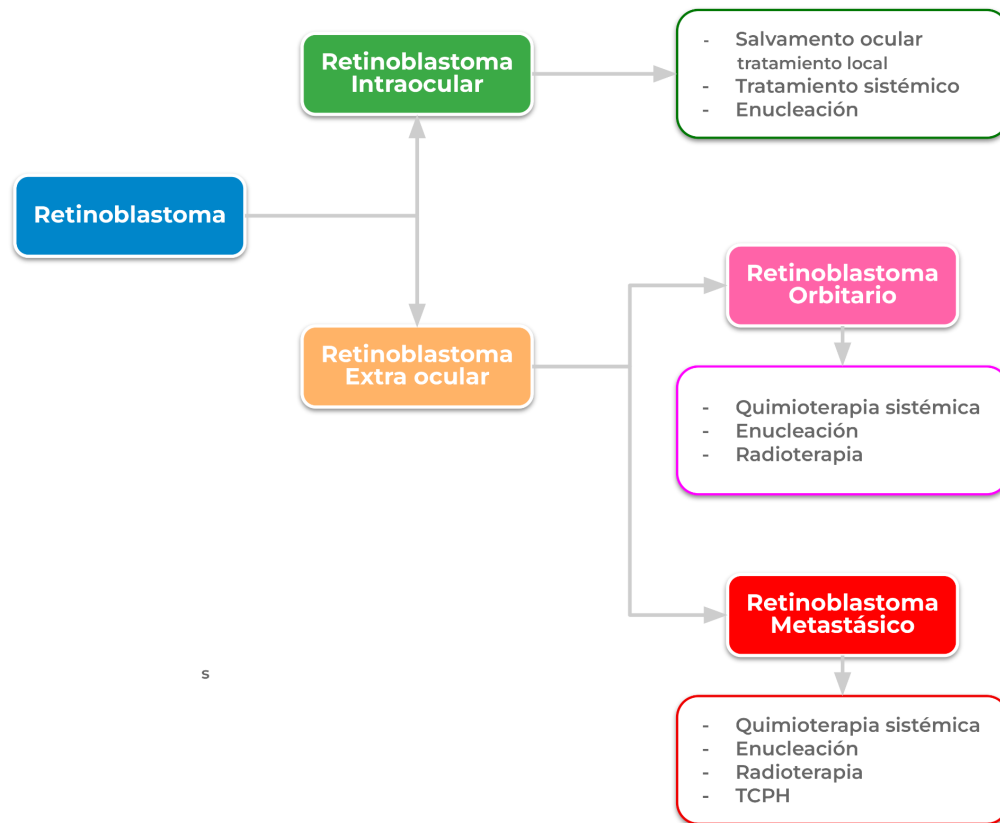
Se debe administrar radioterapia a la órbita, cuando existe enfermedad orbitaria (borde del nervio óptico positivo al corte, afección de tejidos perioculares, afección transescleral.

¹³ Kim, H. (et, al). Successful salvage intravenous chemotherapy after tandem selective ophthalmic artery infusion chemotherapy in bilateral retinoblastoma. *Indian Journal of Ophthalmology*. 68 (11) 2618-2620. DOI: 10.4103/ijo.IJO_576_20.

El tratamiento deberá incluir trasplante de células progenitoras hematopoyéticas cuando se trate de enfermedad metastásica.²

El siguiente algoritmo, muestra las generalidades del tratamiento de retinoblastoma:

Algoritmo 1. Tratamiento de retinoblastoma



Fuente: elaboración propia.

Generalidades previas al inicio de tratamiento

- Todos los pacientes deberán contar con biometría hemática completa, química sanguínea que incluya electrolitos séricos, pruebas de función renal y pruebas de función hepática.
- Valoración por audiología en caso de indicarse quimioterapia sistémica ya sea para estadios oculares o extra oculares.
- En caso de estadios extra oculares se deberá valorar por Nefrología.
- Seguimiento por oftalmología.
- En caso de ser estadios orbitarios valoración por Radioterapia.
- En caso de ser estadios metastásicos, valoración por el servicio encargado de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

- G. Todos los pacientes requerirán valoración por Genética.
- H. Idealmente secuenciación de gen RB1 en todos los pacientes.

Retinoblastoma estadio ocular

- **Retinoblastoma unilateral:**

- **Estadio A:** únicamente terapia local definida por oftalmología.
- **Estadio B, C y D:**
 - Se programará para quimioterapia intra arterial, se dejará a criterio de cada centro, si se utilizará monodroga 2 o 3 medicamentos, de acuerdo a disponibilidad, aunado a terapia local indicada por oftalmología pediátrica.
 - En caso de no contar con quimioterapia intra arterial, se deberá iniciar quimioterapia sistémica con un total de 4 cursos, a continuación, aunado a terapia local indicada por oftalmología pediátrica (crioterapia, termoterapia, quimioterapia intravítrea).
 - Esquema:
 - **Vincristina**
 - < 3 años: 0.05 mg/kg/do D1
 - >3 años: 1.5 mg/m2/do D1
 - **Carboplatino**
 - < 3 años: 18.6 mg/kg/do D1
 - >3 años: 560 mg/m2/do D1
 - **Etopósido**
 - < 3 años: 5 mg/kg/do D1 y D2
 - >3 años: 150 mg/m2/do D1 y D2

***Posterior a cada curso de quimioterapia sistémica se deberá administrar Filgrastim 5 mcg/kg/do por 10 días.*

***En el caso de los estadios D sin presencia de visión o sin respuesta a tratamiento posterior a dos cursos de quimioterapia ya sea intra arterial o sistémica, deberán ser enucleados.*

- **Estadio E:** enucleación de ojo afectado.
 - o Se deberá analizar la presencia de factores de alto riesgo histopatológico:
 - *Infiltración por Retinoblastoma en región post laminar de lámina cribosa.*
 - *Afección de esclera en 2/3 del espesor, sin afección de epiesclera.*
 - *Infiltración masiva de coroides (>/ 3 mm) y otro factor de riesgo histopatológico.*

En caso de presentarse dichos factores de riesgo histopatológico para recaída se deberá valorar la administración de 4-6 cursos de quimioterapia sistémica a base de:

- **Vincristina**
 - < 3 años: 0.05 mg/kg/do D1
 - >3 años: 1.5 mg/m²/do D1
- **Carboplatino**
 - < 3 años: 18.6 mg/kg/do D1
 - >3 años: 560 mg/m²/do D1
- **Etopósido**
 - < 3 años: 5 mg/kg/do D1 y D2
 - >3 año: 150 mg/m²/do D1 y D2

***Posterior a cada curso de quimioterapia sistémica se deberá administrar Filgrastim 5 mcg/kg/do por 10 días.*

• **Retinoblastoma bilateral:**

Se debe realizar estratificación de cada ojo.

- **Estadio A:** Si AMBOS son estadio A únicamente terapia local definida por oftalmología.

• **Ambos ojos con estadios B, C y D:**

Se deberá iniciar quimioterapia sistémica, aunado a terapia local indicada por oftalmología pediátrica, con un total de 6 cursos.

- Esquema:
 - **Vincristina**
 - < 3 años: 0.05 mg/kg/do D1
 - >3 años: 1.5 mg/m²/do D1
 - **Carboplatino**
 - < 3 años: 18.6 mg/kg/do D1
 - >3 años: 560 mg/m²/do D1
 - **Etopósido**
 - < 3 años: 5 mg/kg/do D1 y D2
 - >3 año: 150 mg/m²/do D1 y D2

****Posterior a tercer curso, el Etopósido será sustituido por Ciclofosfamida 300 mg/m²/do D1.*

- **Estadio E:** enucleación de ojo afectado.

Retinoblastoma estadio extra ocular

- **Retinoblastoma orbitario:**

Se utilizará protocolo a base de Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido, 4 cursos totales y cada ciclo se administrará cada 21-28 días; posterior a los primeros dos cursos de quimioterapia sistémica se debe programar enucleación. Además, al finalizar los 4 cursos de quimioterapia sistémica se iniciará con radioterapia a órbita.

- Esquema:

- **Ifosfamida**
 - 1.8 mg/m²/do D1-D5
- **Carboplatino**
 - 450 mg/m²/do D1
- **Etopósido:**
 - 100 mg/m²/do D1-D5

***Posterior a cada curso de quimioterapia sistémica se deberá administrar Filgrastim 5 mcg/kg/do por 10 días.*

En el caso de Retinoblastoma orbitario no metastásico:

- Se deberá de realizar interconsulta a radioterapia desde el diagnóstico.
- Posterior a los 4 cursos de quimioterapia se administrará Radioterapia.
- La radioterapia se deberá iniciar dentro de los 42 días posteriores al inicio del cuarto ciclo de quimioterapia.
- La dosis a administrar será de 45 Gy.

- **Retinoblastoma metastásico:**

Se utilizará el protocolo basado en el estudio COG ARET 0321.

Ambos grupos iniciarán con fase de Inducción estándar, que consiste en 4 ciclos de quimioterapia sistémica:

- **Vincristina:**
 - < 3 años: 0.05 mg/kg/do D0, D7 y D14
 - >3 años: 1.5 mg/m²/do D0, D7 y D14
- **Cisplatino:**
 - < 3 años: 3.5 mg/kg/do D0
 - >3 años: 105 mg/m²/do D0
- **Ciclofosfamida:**
 - < 3 años: 65 mg/kg/do D1.
 - >3 años: 1950 mg/m²/do D1

****MESNA: Administrar el 60% de la dosis total de CFM. El primer 20% de la dosis 15 minutos antes o al mismo tiempo de la administración de CFM. El segundo 20% a las 4 horas del inicio de la CFM y finalmente el último 20% a las 8 horas del inicio de la CFM.

- **Etopósido:**
 - < 3 años: 4 mg/kg/do D1 y D2
 - >3 años: 120 mg/m²/do D1 y D2

**Posterior a cada curso de quimioterapia sistémica se deberá administrar Filgrastim 5 mcg/kg/do por 10 días.

En caso de presentar las siguientes características se administrará la inducción alterna.

- Paciente con pérdida de la audición mayor o igual a 20 Db a 400-500 Hz en cualquier oído posterior a la administración de cisplatino.
- Pacientes con discapacidad auditiva pre existente (congénita o adquirida diferente al uso de Cisplatino).

Inducción alterna

1. Ciclo 1 y 2

- **Vincristina**
 - < 3 años: 0.05 mg/kg/do D0, D7 y D14.
 - >3 años: 1.5 mg/m²/do D0, D7 y D14.
- **Ciclofosfamida:**
 - < 3 años: 65 mg/kg/do D0 y D1.
 - >3 años: 1950 mg/m²/do D0 y D1.

****MESNA: Administrar el 60% de la dosis total de CFM. El primer 20% de la dosis 15 minutos antes o al mismo tiempo de la administración de CFM. El segundo 20% a las 4 horas del inicio de la CFM y finalmente el último 20% a las 8 horas del inicio de la CFM.

- **Etopósido:**
 - < 3 años: 4 mg/kg/do D0 y D1.
 - >3 años: 120 mg/m²/do D0 y D1.

2. Ciclo 3 y 4:

- **Vincristina:**
 - < 3 años: 0.05 mg/kg/do D0, D7 y D14.
 - >3 años: 1.5 mg/m²/do D0, D7 y D14.
- **Carboplatino:**
 - < 3 años: 16.7 mg/kg/do D0 y D1

- >3 años: 500 mg/m²/do D0 y D1
- *Etopósido:*
 - < 3 años: 3.3 mg/kg/do D0, D1 y D2
 - >3 años: 100 mg/m²/do D0, D1 y D2

**Posterior a cada curso de quimioterapia sistémica se deberá administrar Filgrastim 5 mcg/kg/do por 10 días.

En el caso de retinoblastoma metastásico, se iniciará fase de consolidación con altas dosis de quimioterapia, con rescate de células progenitoras hematopoyéticas. Esta fase durará de 4-6 semanas.

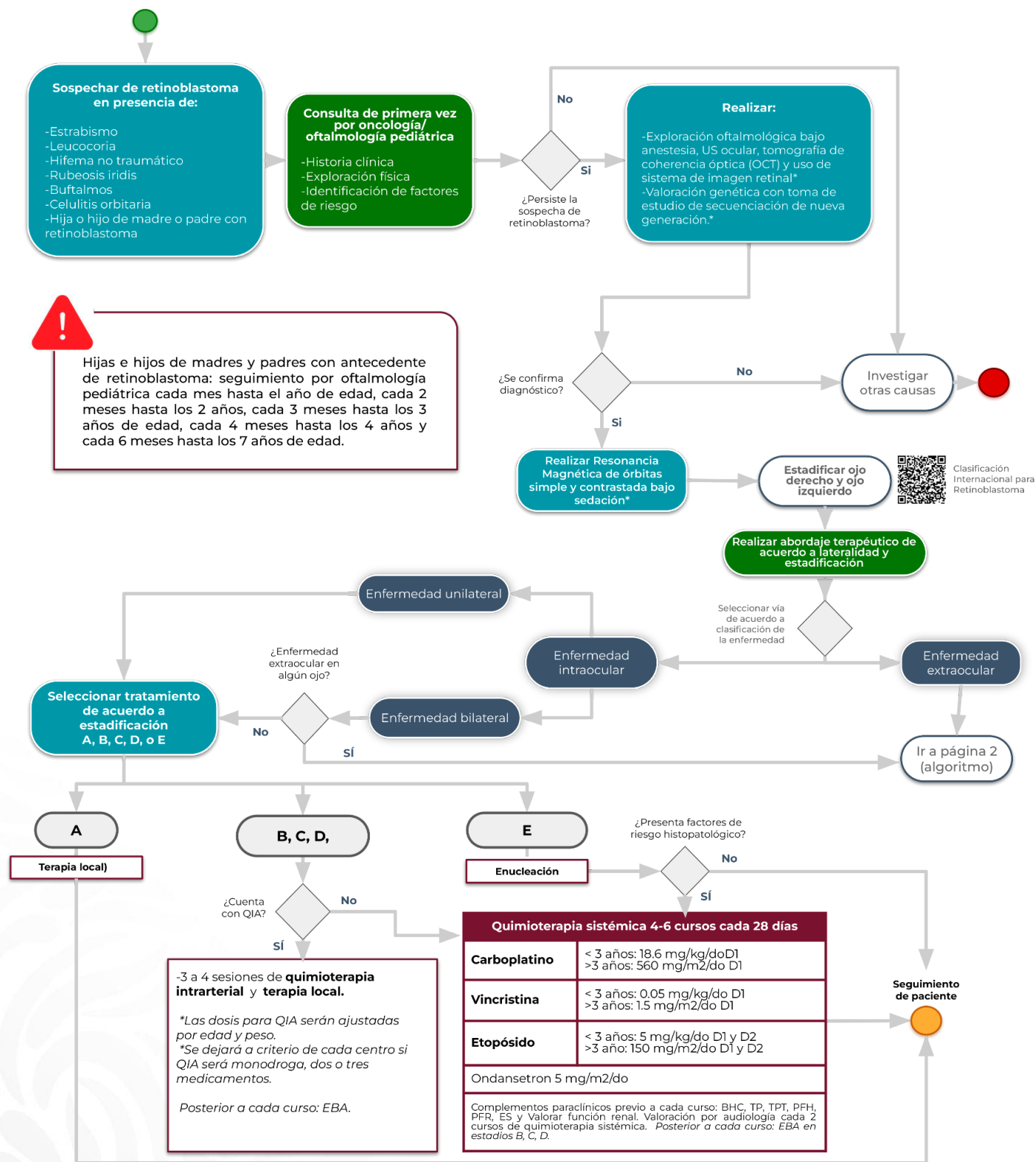
Se deberá administrar radioterapia a los pacientes de acuerdo a su sitio de metástasis tomando en cuenta los siguientes preceptos:

- Metástasis fuera de SNC: aquellos que alcanzaron remisión completa a la quimioterapia de inducción o con menos de 5 mm de tumor residual al momento de la planeación de radioterapia, no recibirán radioterapia.
- Metástasis de SNC: aquellos con respuesta completa a la quimioterapia de inducción no recibirán RT.
- La radioterapia se deberá iniciar dentro del día +42 días post TCPH, cuando no cumplan lo anterior mencionado.
- En caso de múltiples sitios de metástasis, cuándo estos sean mayores a 3 sitios, el radiólogo pediatra deberá decidir obviar o bien retrasar la radioterapia a ciertos sitios. Se deberá dar prioridad a aquellos que: a) tienen respuesta subóptima a la radioterapia, b) sitios problemáticos en caso de progresión de la enfermedad y c) sitios en donde se cuenta con una imagen clara para ser radiados.
- En caso de metástasis a SNC (estadios 4b) la dosis a Médula espinal será de 36 Gy, encéfalo 45 Gy y pineal 50.4 Gy.
- En caso de metástasis fuera del SNC (estadios 4a) la dosis será de 36 Gy (hueso, médula ósea y/o hígado).

En caso de recaída, la terapéutica a elegir dependerá del sitio y del tratamiento previo empleado. En retinoblastoma ocular, la terapéutica se deja a criterio de oftalmología pediátrica, con base en las herramientas terapéuticas del centro de atención. Para casos de recaída de retinoblastoma orbitario, se podrá considerar el esquema de quimioterapia sistémica de este protocolo para retinoblastoma metastásico.

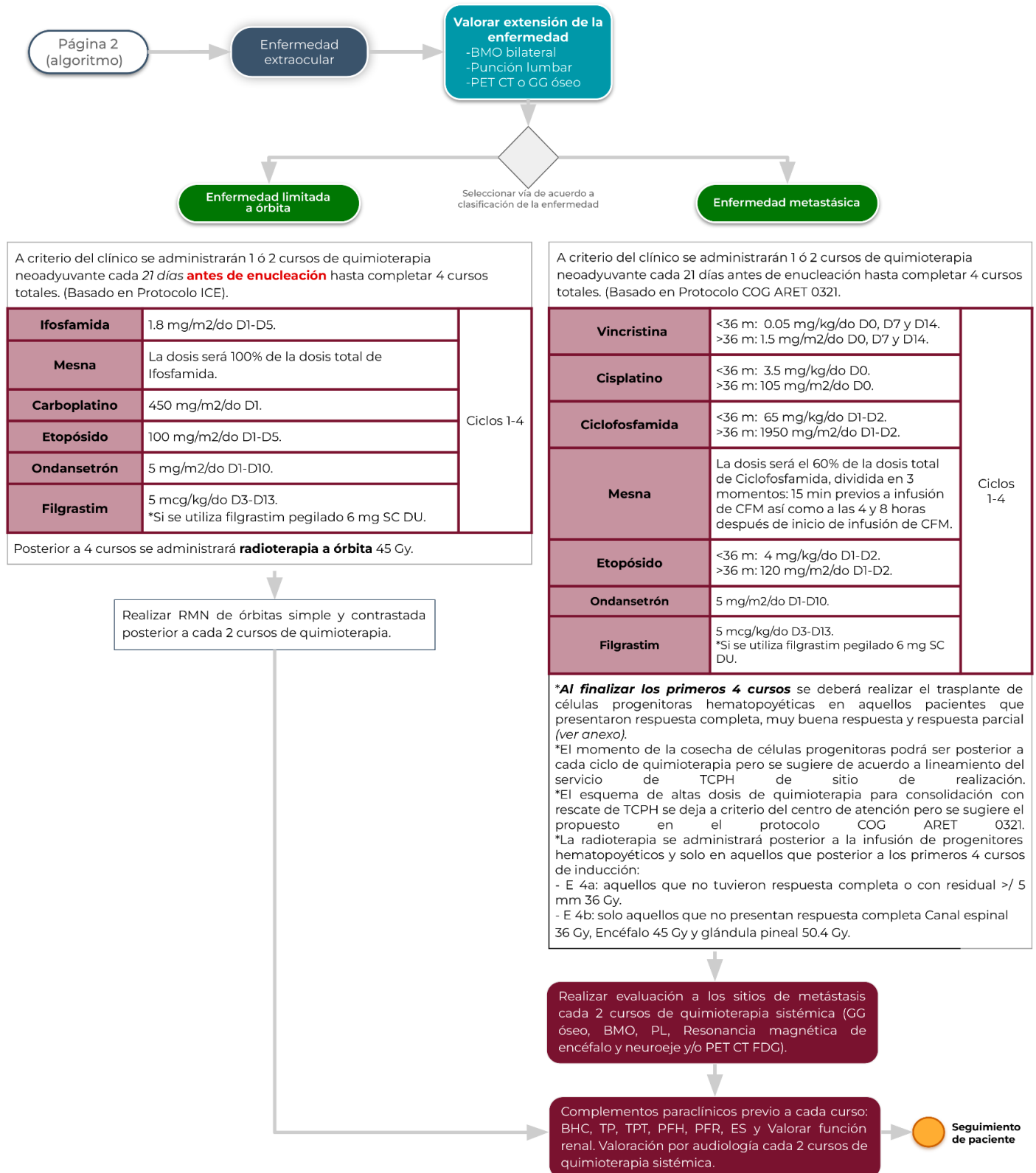
Para recaída en retinoblastoma metastásico, valorar de manera interdisciplinaria y considerar envío a soporte para la calidad de vida. Tomar en cuenta que puede utilizarse radioterapia paliativa a sitio de recaída.

Algoritmo 2. Abordaje y tratamiento del retinoblastoma.



*Realizar referencia a centro especializado si no se cuenta con estudio diagnóstico.

Fuente: elaboración propia.



Fuente: elaboración propia.

Se consideran como criterios de respuesta de la enfermedad en caso de Retinoblastoma extra oculares de acuerdo a protocolo ARET 0321.

- Respuesta completa: resolución de la enfermedad metastásica definida por examinación de médula ósea y estudios de imágenes relevantes.
- Muy buena respuesta: Disminución de >90% en la suma de mediciones bidimensionales del tumor en estudios de imagen (TAC y/o RMN). Sin aparición de nuevas lesiones. Mejoría en el GG óseo. Médula ósea sin presencia de infiltración.
- Respuesta parcial: Disminución de 50-90% en la suma de mediciones bidimensionales del tumor en estudios de imagen (TAC y/o RMN). Médula ósea sin presencia de infiltración. Sin aparición de nuevas lesiones.
- Enfermedad estable: <50% de disminución y <25% de incremento en la suma de mediciones bidimensionales del tumor en estudios de imagen (TAC y/o RMN). Sin aparición de nuevas lesiones.
- Progresión de la enfermedad: al menos un incremento del 25% en la suma de mediciones bidimensionales del tumor en estudios de imagen (TAC y/o RMN) y/o nuevas lesiones.

Evaluaciones durante el tratamiento

Durante el tratamiento se sugieren las evaluaciones descritas en las siguientes tablas, de acuerdo a estadios oculares y extraoculares.

Tabla 4. Estudios de laboratorio y gabinete de acuerdo a estadios oculares.

Estudios a solicitar	Basales	En caso de QIA	En caso de QT sistémica	Final del tratamiento
Valoración en consulta externa y exploración física completa.	✓	✓	✓	✓
BHC, PFH, PFR y TC	✓	✓	✓ *	✓
EBA	✓	✓ **	✓ **	✓
RMN de órbitas simple y contrastada	✓	Previo	A mitad de los cursos de QT sistémica	✓

*Sin tiempos de coagulación.

**Mensual cuando el tumor está activo.

Fuente: Elaboración propia, con base en las recomendaciones emitidas en Dunkel IJ, Piao J, Chantada GL, Banerjee A, Abouelnaga S, Buchsbaum JC, Merchant TE, Granger MM, Jubran RF, Weinstein JL, Saguilig L, Abramson DH, Krailo MD, Rodriguez-Galindo C, Chintagumpala MM. Intensive Multimodality Therapy for Extraocular Retinoblastoma: A Children 's Oncology Group Trial (ARET0321). J Clin Oncol. 2022 Nov 20;40(33):3839-3847.

Tabla 5. Estudios de laboratorio y gabinete en estadios extraoculares.

Estudios a solicitar	Basales	Previo al ciclo de inducción	Previo a consolidación	Previo a inici de RT	Final del tratamiento
Valoración en consulta externa y exploración física completa.	✓	✓	✓	✓	✓
Valoración de escala Karnofsky	✓		✓	✓	
BHC, PFH, PFR y TC	✓	✓	✓	✓	✓
Audiograma (Evaluación por audiología)	✓	✓	✓	✓	✓
Depuración de creatinina o Tasa de filtrado glomerular (evaluación por nefrología)	✓	✓	✓ *		
BMO	✓	✓ *	✓ **		
BMO, LCR, RMN de órbitas, GG óseo y TAC de abdomen simple y contrastada	✓	Se realizará evaluación con su estudio correspondiente a sitios (+) al diagnóstico posterior a 2do ciclo de quimioterapia.			✓

*Solo si la creatinina se elevó.

**Sólo si fue positiva al diagnóstico y hasta que se haya realizado la cosecha de CPH.

Elaboración propia, con base en las recomendaciones emitidas en Dunkel IJ, Piao J, Chantada GL, Banerjee A, Abouelnaga S, Buchsbaum JC, Merchant TE, Granger MM, Jubran RF, Weinstein JL, Saguilig L, Abramson DH, Krailo MD, Rodriguez-Galindo C, Chintagumpala MM. Intensive Multimodality Therapy for Extraocular Retinoblastoma: A Children 's Oncology Group Trial (ARET0321). J Clin Oncol. 2022 Nov 20;40(33):3839-3847.

Seguimiento en pacientes

La vigilancia y seguimiento de los pacientes afectados, no solo de manera clínica sino también radiológica. Las recomendaciones son las siguientes:

- En el caso de los **estadios oculares enucleados con invasión post laminar del nervio óptico**, se sugiere realizar RMN de órbitas contrastada cada 4 meses el primer año de vigilancia, posteriormente cada 6 meses el segundo año de vigilancia y finalmente anual hasta cumplir 5 años de vigilancia.
- En el caso de **estadios extra oculares** se realizará RMN de órbitas cada 3 meses el primer año de vigilancia, posteriormente cada 4 meses el segundo año de vigilancia, cada 6 meses el tercer año de vigilancia y finalmente anual hasta cumplir 5 años de vigilancia.
- Posterior a 3 años de vigilancia en estadios oculares, se enviará a seguimiento de supervivientes.
- Posterior a 5 años de vigilancia en estadios extra oculares, se enviará a seguimiento de supervivientes.
- En caso de estadios extra oculares deberá darse seguimiento cada 3 meses por nefrología y audiología durante el primer año de vigilancia y de acuerdo a resultados durante el seguimiento, dichas especialidades establecerán la periodicidad de las consultas.

Los pacientes que tienen diagnóstico de retinoblastoma hereditario, tienen un riesgo elevado de desarrollo de segundas neoplasias. Las más comunes reportadas son: osteosarcoma hasta en un 30% de los pacientes, sarcomas de tejidos blandos y melanoma; también pueden presentarse cáncer de mama, pulmón y otros.⁵ Por lo anterior, el seguimiento por oncología será de por vida y se requerirá un asesoramiento genético continuo. En el caso de aquellos pacientes con preservación de ojo posterior a tratamiento, el seguimiento será anual por parte de oftalmología y del o la protesista ocular.

Ante el aumento de supervivencia en pacientes con retinoblastoma, es importante evaluar su calidad de vida. Para tal intervención, existen diferentes métodos como cuestionarios validados y estandarizados, que evalúan la calidad de vida a través de diferentes aspectos como salud física, social, emocional, escolar y que se correlacionen con parámetros clínicos, así como sociodemográficos; resultando útiles para la planeación intervenciones dirigidas.

14

¹⁴ Krishnasri, P (et,al). Quality of life of Retinoblastoma survivors in tertiary care eye hospital in South India. Indian Journal of Ophthalmology. 2024. 10. DOI: 10.4103/IJO.IJO_2857_23

En el análisis de resultados de este tipo de cuestionarios, los componentes físicos y escolares resultan ser los más afectados. Los supervivientes tienen complicaciones para realizar actividades físicas, incluido el desplazarse a sus escuelas, resultando en ausentismo y retraso académico; que se adiciona con las múltiples visitas médicas y problemas de salud.¹⁴

Conclusión

En conclusión, para los pacientes con retinoblastoma, al igual que para el resto de los pacientes oncológicos, los pilares fundamentales para el éxito terapéutico son el diagnóstico temprano, una estadificación precisa y un tratamiento individualizado. La consideración de los recursos disponibles en cada centro de atención es clave para poder implementar estrategias que permitan alcanzar una supervivencia libre de eventos, comparable a la reportada en países de ingresos altos. La discapacidad visual y la enucleación, afectan la calidad de vida de los sobrevivientes, por lo que, es importante la rehabilitación multidisciplinaria.¹⁴

El contar con Protocolos Nacionales de Atención Médica, que se basen en estudios y resultados clínicos internacionales y que apoyen la planeación de la adquisición y abasto de recursos, llevará a mejorar los resultados en los pacientes.

Referencias

- Blaney, S. (et, al). (2021). En *Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. Eighth Edition* (págs. 3495-3565). Wolters Kluwer.
- Francis, J. (et, al). (2018). Current Treatment of Bilateral Retinoblastoma: The Impact of Intraarterial and Intravitreal Chemotherapy. *Neoplasia*, 757-763.
- Krishnasri, P (et,al). (2024). Quality of life of Retinoblastoma survivors in tertiary care eye hospital in South India. *Indian Journal of Ophthalmology*, 1433-1441.
- Berry, J, (et, al). (2021). Response criterio for intraocular retinoblastoma: RB-RECIST. *Pediatric Blood & Cancer*.
- Blaney, S. (et, al). (2021). En *Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. Eighth Edition* (págs. 3495-3565). Wolters Kluwer.
- Brennan, R. (et, al.). (2017). Ocular Salvage and Vision Preservation Using a Topotecan-Based Regimen for Advanced Intraocular Retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 72-77.
- Chantada, M (et, al.). (2013). Clinical Practice Guidelines SIOP-PODC Recommendations for Graduated-intensity Treatment of Retinoblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 719-727.
- Cruz-Gálvez, C. (et, al.). (2022). Retinoblastoma: Review and new insights. *Frontiers in Oncology*.
- de Bloeme, C.M. (et, al.). (2024). MR Imaging of Adverse Effects and Ocular Growth Decline after Selective Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. *Cancers*, 1899.
- Delhiwala, K. (et, al.). (2016). Retinoblastoma: An update. *Science Direct*, 133-140.
- Fish, J. (et, al). (2022). En *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Seventh Edition*. (págs. 583-595). Elsevier.
- Garza-Garza, L. (et, al.). (2020). Challenge of Retinoblastoma in Mexico in 2020: Perspectives and Solution. *Journal of Ophthalmology*.
- González, ME. (et, al). (2021). Eye Salvage with Intra-Arterial and Intra-Vitreal Chemotherapy in Patients with Retinoblastoma: 8 Year Single-Institution Experience in Colombia. *Ocular Oncology and Pathology*, 215-223.
- Kim, H (et, al.). (2020). Clinical features and long-term prognosis of retinoblastoma according to age at diagnosis. *Korean Journal of ophthalmology*, 242-250.
- Kim, H. (et, al). (2020). Successful salvage intravenous chemotherapy after tandem selective ophthalmic artery infusion chemotherapy in bilateral retinoblastoma. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2618-2620.

Lansingh, V. (et, al). (2015). Retinoblastoma in Mexico: Part I. A review of general knowledge of the disease, diagnosis, and management. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México, English Edition*, 299-306.

Leal-Leal, C. (et, al). (2004). A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *British Journal of Ophthalmology*, 1074-1077.

López, JP (et, al.). (2023). How we approach conservative treatment of retinoblastoma in South America in the era of local ocular treatments: A consensus of the Grupo America Latina de Oncología Pediátrica (GALOP). *Pediatric Blood & Cancer*.

Mallipatna A, Gallie BL, Chevez-Barrios P, et al.: Retinoblastoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer; 2017, pp. 819-31.

Mohammed, M. (et, al). (2024). The Impact of Tumor Laterality (Unilateral vs. Bilateral) on presentation and management outcome in patients with Retinoblastoma. *Journal of Clinical Medicine*, 2146.

Nag, A. (et, al). (2024). Retinoblastoma - A comprehensive review, update and recent advances. *Indian Journal of Ophthalmology*, 778-788.

Rodriguez, C. (et, al). (2008). Retinoblastoma: One World, One Vision. *Pediatrics*, 763-770.

GRUPO DE EXPERTOS

Dra. María Ximena García Vicera. Instituto Nacional de Pediatría. (Coordinadora).

Dra. Farina Esther Arreguin González. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Dra. Gloria Evelyne García Silverio. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Dra. Graciela González Pérez. Hospital Civil de Guadalajara.

Dra. Guadalupe García Vega. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Haydeé Del Pilar Salazar Rosales. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Julieta Robles Castro. Petróleos Mexicanos.

Dra. Liliana Velasco Hidalgo. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. María Fernanda Fernández Bautista. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Mayra Mojica Benítez. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Vanessa Bosch Canto. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Xochitl Aurora Ramírez Urenta. Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. César Manuel López Hernández. Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Daniel Ortiz Morales. Hospital General de México.

Dr. Elbioth Alonso Federico Quintana García. IMSS Bienestar.

Dr. Erik Alejandro Rodríguez Marrufo. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Félix Gaytán Morales. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia.

Mayor Dr. Juan Alfonso Cruz Hernández. Hospital Militar de especialidades de la mujer y neonatología.

Dr. Marco Rodrigo Aguilar Ortiz. Instituto Nacional de Pediatría.

COMITÉ EJECUTIVO PRONAM

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz.

Secretario de Salud.

Dra. Patricia Clark Peralta.

Secretaria del Consejo de Salubridad General.

Dra. Alva Alejandra Santos Carrillo.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Raúl Rivera Moscoso.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Dr. José Ricardo Correa Rotter.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Dr. Francisco Ayala Ayala.

Servicios Públicos de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar.

Dra. Alma Vergara López.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.