

CAPÍTULO

5.11

Retinoblastoma. Tratamiento no conservador

Hugo González Valdivia, Helena Escoda Navarro, Ester Casas Gimeno, Mariona Suñol Capella, Joan Prat Bartomeu

A pesar de los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma, los tratamientos no conservadores siguen teniendo un papel determinante, especialmente en diagnósticos tardíos y ante una enfermedad progresiva con respuesta insuficiente al tratamiento conservador.

La atención psicológica a los pacientes y familias es necesario desde el diagnóstico y a lo largo de todo el tratamiento del retinoblastoma, ya que, como se ha visto en el capítulo anterior requiere múltiples exploraciones bajo anestesia general, así como diversos tratamientos en respuesta a la evolución y reactivaciones o aparición de nuevos tumores. Además, es especialmente importante si tenemos que realizar un tratamiento no conservador del globo ocular.

ENUCLEACIÓN

La enucleación es el procedimiento quirúrgico que consiste en la extirpación de todo el globo ocular y su contenido intraocular, con preservación de todas las demás estructuras orbitarias y periorbitarias. A pesar de los grandes avances en las tasas de conservación ocular sigue siendo un tratamiento válido y utilizado.

La indicación de enucleación primaria es ante retinoblastomas muy avanzados: estadio T3 con neovascularización iridiana, invasión de cámara anterior sin opciones visuales, retinoblastoma difuso o celulitis aséptica o bien ante sospecha de retinoblastoma extraocular (1,2). También se indica, de forma secundaria, tras fracaso del tratamiento conservador del globo ocular.

En algunos casos de enucleación primaria puede ser útil la administración de 1 o 2 tandas de qui-

miotterapia para reducir la carga tumoral y simplificar la cirugía.

Preparación psicológica prequirúrgica antes de la enucleación

«Child life» es un modelo de trabajo de origen norteamericano cuyo objetivo principal es mejorar el ajuste y la adaptación a la situación de enfermedad y a los diferentes procedimientos que comporta el tratamiento, utilizando como herramienta principal el juego (3). Procuramos que la experiencia en el hospital sea lo menos amenazante posible y pueda ser comprendida por el niño o niña, utilizando un lenguaje adecuado a su momento evolutivo y situación psicosocial.

Para poder trabajar con estos objetivos, se implementan acciones psicoprofilácticas centradas en el juego y la comunicación. Se interviene mediante sesiones de preparación para cirugías y procedimientos médicos relacionados con el retinoblastoma. En coordinación con el equipo médico y psicosocial, se realiza una tarea conjunta para acompañar al niño y su familia en un momento tan difícil, que puede arrojar serias consecuencias a largo plazo.

La preparación consta de una sesión (o varias, dependiendo de la familia y paciente) donde mediante el juego se puede explicar al niño el procedimiento que le realizarán. La preparación implica una intervención que comporta etapas y fuentes de información diferentes. Se tiene que conocer al niño o niña y a su entorno, fortalezas y debilidades que permita diseñar una estrategia ajustada a sus necesidades (fig. 1).

Para poder mejorar el bienestar psicosocial de la familia y el paciente con retinoblastoma, el ser-



Fig. 1: Preparación psicológica prequirúrgica antes de la enucleación en un paciente afecto de retinoblastoma.

El servicio de *Child Life* realiza sesiones de preparación psicológica prequirúrgica, que se trata de actuaciones encaminadas a ayudar a los pacientes y familias a afrontar las diferentes situaciones médicas, sin cambiar la realidad de las circunstancias. La sesión de preparación aumenta la comprensión de los procedimientos por parte de los niños y niñas, así como la confianza con el procedimiento y el personal médico (4).

Con la preparación se potencia el poder anticipar psicológicamente para tratar la ansiedad y el miedo adaptativos que aparecen, contribuyendo así a un ajuste emocional óptimo. Es un momento que ofrece al niño o niña la oportunidad para expresar miedos y malentendidos (5).

La preparación al ingreso, cirugía o procedimientos se puede considerar como el primer paso en el soporte a los pacientes pediátricos durante los momentos estresantes en el hospital (6).

Enucleación: procedimiento

A diferencia de la evisceración, la enucleación permite el examen histológico del globo ocular y del nervio óptico intactos. Esto es particularmente importante en pacientes afectados de retinoblastoma, en los que es esencial determinar las estructuras infiltradas por tumor, incluyendo el compromiso del nervio óptico, si lo hubiera y valorar los márgenes quirúrgicos (7).

La cirugía de enucleación en población pediátrica se realiza bajo anestesia general. Después de confirmar que el ojo que se va a enuclear sea el correcto (dilatándolo y comprobando la afectación

intraocular del tumor, por ejemplo), se prepara el campo quirúrgico con betadine al 10% sobre la piel y al 5% en fondos de saco. Se realiza una peritomía conjuntival limbal de 360° con tijeras Wescott. A continuación, se realiza una disección roma en el plano subtenoniano en cada uno de los cuadrantes. Luego se identifica cada uno de los 4 músculos rectos, aislándolos con ganchos musculares de estrabismo, se aseguran con suturas y se cortan en la inserción en el globo ocular. Puede dejarse a propósito el muñón del músculo recto medio un poco más largo que los demás para poder manipular correctamente el globo ocular más adelante. Los músculos oblicuos superior e inferior se aíslan y generalmente se secciona el superior, asegurando el inferior con suturas al igual que los 4 rectos.

Una vez que se ha comprobado que el globo rota libremente, se identifica el nervio óptico, pinzándolo con unas pinzas hemostáticas o cortándolo directamente con unas tijeras de enucleación, unas tijeras Metzenbaum o un lazo de enucleación. Se debe intentar cortar un segmento largo del nervio óptico, particularmente en tumores como el retinoblastoma, en los que la valoración histológica de la extensión de infiltración tumoral del nervio óptico es crucial y determinante como factor de riesgo de metástasis (fig. 2). Posteriormente se realiza hemostasia con presión directa en el espacio intraconal y cauterización del nervio óptico y arteria oftálmica si fuese necesario.

Una vez controlado el sangrado, se coloca un implante orbitario en el espacio intraconal para reemplazar el volumen perdido por el globo ocular

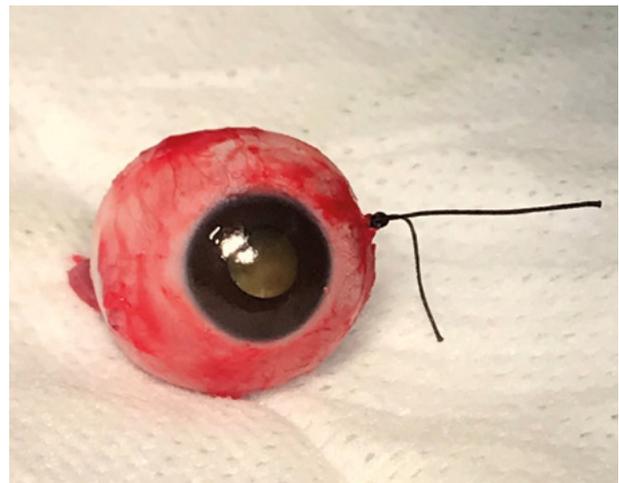


Fig. 2: Ojo afecto de retinoblastoma enucleado. Músculo recto medio marcado con sutura de seda.

enucleado y lograr una simetría cosmética de la cavidad anoftálmica con la contralateral. Para determinar el diámetro apropiado del implante, se ha demostrado que el uso de la fórmula longitud axial - 2 mm proporciona un reemplazo adecuado del volumen perdido y minimiza la deformidad del surco superior y el enoftalmos. Nuestra experiencia en el Hospital Sant Joan de Déu es que habitualmente en niños menores de un año utilizamos implantes orbitarios de 18 mm de diámetro y sobre el año, generalmente 20 mm.

Una vez colocado el implante, los músculos extraoculares generalmente se unen entre sí por delante del implante o se suturan directamente al implante o envuelto. Luego se realiza un cierre en dos planos con suturas continuas reabsorbibles, primero la tenon y luego de la conjuntiva. Se aplica pomada antibiótica, se coloca un conformador de plástico transparente sobre la conjuntiva cerrada y se coloca un parche compresivo sobre la cavidad.

En pacientes pediátricos, recomendamos el ingreso hospitalario por lo menos 24-48 hrs después de la cirugía para control del dolor. Habitualmente se pautan antiinflamatorios, antibióticos (aunque no hay evidencia que reduzcan el riesgo de infección del implante)(8) y antieméticos que luego se pueden continuar vía oral, una vez dado de alta el paciente (figs. 3-6).



Fig. 3: Foto macroscópica de la sección transversal de un globo ocular enucleado por retinoblastoma post-fijación. Se identifica tumor viable localizado en el cuadrante pósterotemporal (se puede ver el punto de sutura indicando el recto medio).

Pasado 6-8 semanas de la cirugía, la cavidad anoftálmica suele estar en condiciones de que se quite el conformador transparente y se adapte una prótesis externa acrílica a medida. Este trabajo de medición de la cavidad y adaptación de la prótesis suele estar realizado por el ocularista. Los pacientes requerirán un seguimiento regular con un cirujano oculoplástico y un ocularista para mantener correctamente ajustada la prótesis externa.

Las complicaciones de una enucleación podemos dividir las en dos grandes grupos, las intraoperatorias y las postoperatorias, y éstas a su vez, en 2 subgrupos, las tempranas y las tardías.

Complicaciones intraoperatorias: enucleación del ojo equivocado por falta de comprobación correcta, daño o pérdida de los músculos extraoculares, hemorragia orbitaria, perforación de ojo durante el procedimiento.

Complicaciones postoperatorias tempranas: infección, tanto de la herida como de la órbita, por ejemplo: celulitis orbitaria, hemorragia orbitaria, dehiscencia de las suturas de conjuntiva y/o tenon, contracción de los fondos de saco conjuntivales, exposición o migración del implante orbitario. Tardías: ptosis, ectropion o entropion, surco palpebral superior profundo, enoftalmos y contracción de la cavidad anoftálmica (síndrome post enucleación).

Quimioterapia neoadyuvante

Los pacientes con retinoblastoma que requieren enucleación, sea al debut, o por recaída/progresión

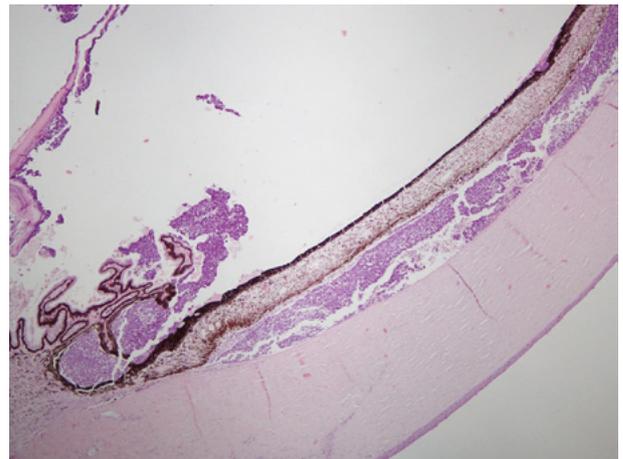


Fig. 4: Corte histológico de un ojo enucleado por retinoblastoma que muestra un extenso componente tumoral invadiendo la cámara anterior.

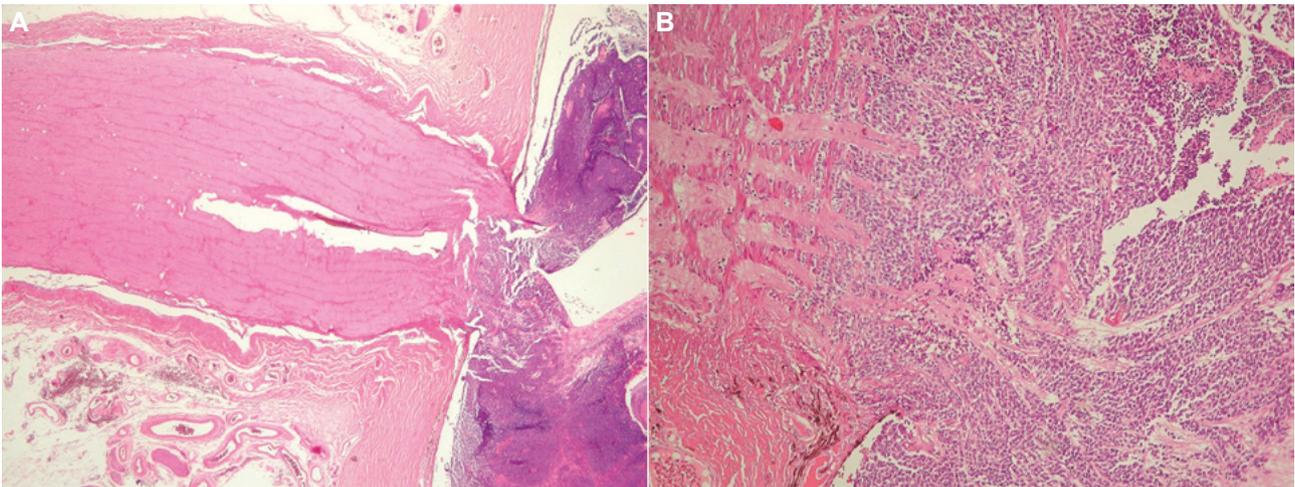


Fig. 5: A y B. Corte histológico de un ojo enucleado por retinoblastoma. Se identifican células tumorales infiltrando la zona intralaminar del nervio óptico, sin extensión postlaminar.

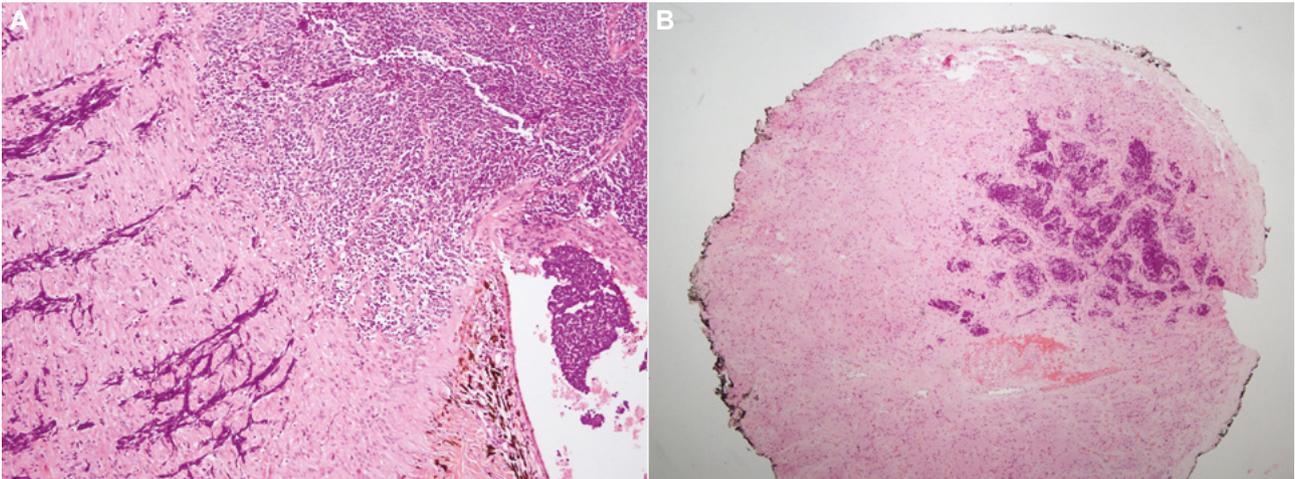


Fig. 6: A y B. Corte histológico de un ojo enucleado por retinoblastoma. Se observa invasión extensa del nervio óptico extendiéndose más allá de la lámina cribrosa con afectación del margen de resección.

de la enfermedad, recibirán quimioterapia neoadyuvante si presentan factores de riesgo histopatológicos, para disminuir el riesgo de metástasis extraocular (9).

Históricamente, estos criterios incluían invasión focal o masiva de la coroides, invasión de la cámara anterior, invasión de la esclerótica e invasión del nervio óptico, con o sin invasión del margen quirúrgico. Sin embargo, a lo largo de los años y con los diferentes estudios realizados en estos pacientes, estos factores de riesgo han cambiado, y consecuentemente, el tratamiento indicado en estos casos (10).

Actualmente, los factores histopatológicos de alto riesgo que requieren el uso de quimioterapia

adyuvante tras la enucleación, debido al riesgo de que las células pasen al espacio subaracnoideo y se puedan extender al sistema nervioso central, incluyen (10):

- Invasión retrolaminar al nervio óptico con línea de sección libre (pT3b).
- Invasión intraescleral (pT3c-pT3d).
- Presencia de tumor en la línea de sección del nervio óptico (pT4).

Para estos pacientes, existen múltiples esquemas de tratamiento, según el grupo cooperativo, pero todos ellos incluyen fármacos como etopósido, vincristina y carboplatino. A estos se puede también agregar, dependiendo de los casos, ciclofosfamida e idarrubicina (11).

EXENTERACIÓN ORBITARIA

La exenteración es un procedimiento quirúrgico que implica la extirpación de todo el globo y sus estructuras circundantes, incluidos los músculos, la grasa, los nervios y en ocasiones hasta los párpados. Hay muchas variantes del procedimiento, con un rango que va desde la preservación de la conjuntiva y los párpados hasta la resección completa de ellos en caso de ser necesario (12).

La exenteración está indicada principalmente en casos de tumores orbitarios malignos con intención curativa cuando existen posibilidades de resecar el tumor con márgenes libres, pero también es una herramienta quirúrgica en el arsenal terapéutico del tratamiento del retinoblastoma, cuando éste ha invadido más allá de la esclerótica, pero sigue manteniéndose confinado a la órbita.

Cuando el retinoblastoma invade la órbita, puede ser manejado con terapia combinada, de quimioterapia adyuvante seguida de una enucleación, exenteración subtotal o exenteración total, dependiendo de la respuesta que haya tenido el tumor a la quimioterapia adyuvante (13). Estudios recientes han mostrado una disminución sustancial de la tasa de mortalidad sumándole a este tratamiento radioterapia externa y quimioterapia (14).

Hay pocas complicaciones importantes en la exenteración orbitaria, las más frecuentes incluyen sangrado extenso, fractura de los huesos etmoidales que puede dar lugar a una fístula entre la órbita y la cavidad nasal. También pueden ocurrir fugas de LCR. La infección intracraneal es otra complicación potencial de la exenteración orbitaria que puede eliminarse obliterando la cavidad en su totalidad con colgajos libres de tejido blando (15).

RETINOBLASTOMA METASTÁSICO

Al diagnóstico, la gran mayoría de los retinoblastomas son intraoculares, siendo las metástasis poco probables y tardías.

Sin embargo, en los casos de retinoblastoma con alteración en el gen *RB1* – retinoblastoma hereditario – 90% de los casos tienen un compromiso bilateral y tumores múltiples al diagnóstico (16,17), y en, hasta un 5% de estos pacientes, su presentación es trilateral – afectación concomitante de la

glándula pineal, siendo el tumor más frecuente en esta localización el pinealoblastoma (18,19).

Cuando existe afectación extraocular, esta puede ser ganglionar – a nivel de los ganglios linfáticos locoregionales preauriculares o laterocervicales, en sistema nervioso central con afectación leptomeningea o de la glándula pineal, en hueso, en médula ósea o, menos frecuentemente, en hígado (20).

Por ello, en los casos de diagnóstico en estadios muy avanzados, o cuando tras una enucleación se evidencian criterios de riesgo histopatológicos, se deberá realizar un estudio de extensión extraocular con aspirado de médula ósea, punción lumbar y gammagrafía ósea, además de la resonancia magnética cerebral y de órbita que se realiza a todos los pacientes al debut (10,21,22).

La clasificación del retinoblastoma fue sufriendo modificaciones a lo largo de los tiempos, de acuerdo con la evolución del conocimiento y tratamientos administrados en este tipo de tumor (23). No es hasta el año de 2006 que se establece un sistema de estadificación internacional (IRSS) por Chantada et al. que incluye la enfermedad extraocular, entre otros con el objetivo de ofrecer un pronóstico de la supervivencia global (24).

Más recientemente, en 2017, se aprueba otra clasificación internacional ya utilizada en otros tipos de tumores, que además de la enfermedad extraocular, utiliza por primera vez el factor herencia – TNMH: T de Tumor primario; N de Ganglios linfáticos regionales, M de Metástasis y H de Herencia (25).

En el caso de los pacientes con compromiso extraocular, ya sea diseminación a sistema nervioso central o afectación sistémica, se recomienda un tratamiento de alta intensidad con quimioterapia sistémica e intratecal, seguido de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (26).

Más recientemente, sobre todo para dar respuesta a la muy baja sobrevivencia global en el caso de compromiso del sistema nervioso central, cada vez se están llevando a cabo más trabajos de investigación, buscando nuevas dianas terapéuticas (26,27).

ALGORITMO DE TRATAMIENTO

Ver fig. 8 del capítulo 5.10.

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Los objetivos del tratamiento son, en primer lugar, conservar la vida del paciente, mantener el globo ocular y, finalmente, conservar la visión siempre en condiciones de seguridad.
- La indicación de enucleación primaria es ante retinoblastomas muy avanzados: estadio T3 o bien ante sospecha de retinoblastoma extrocular. También se indica, de forma secundaria, tras fracaso del tratamiento conservador del globo ocular.
- Los factores histopatológicos de alto riesgo que requieren el uso de quimioterapia adyuvante tras la enucleación, son la invasión retrolaminar del nervio óptico con línea de sección libre, la invasión intraescleral y la presencia de tumor en la línea de sección del nervio óptico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stathopoulos, C. et al. Current indications of secondary enucleation in retinoblastoma management: A position paper on behalf of the european retinoblastoma group (eurbg). *Cancers (Basel)*. 2021; 13.
2. Ancona-Lezama, D., Dalvin, L. A. & Shields, C. L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J. Ophthalmol.* 2020; 68: 2356-2365.
3. Kain, Z. N. et al. Family-centered preparation for surgery improves perioperative outcomes in children: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2007; 106: 65-74.
4. Lewis Claar, R., Walker, L. S. & Barnard, J. A. Children's knowledge, anticipatory anxiety, procedural distress, and recall of esophagogastroduodenoscopy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 34: 68-72.
5. McGrath, P. & Huff, N. 'What is it?': findings on preschoolers' responses to play with medical equipment. *Child. Care. Health Dev.* 2001; 27: 451-62.
6. Stephens, B. K., Barkey, M. E. & Hall, H. R. Techniques to comfort children during stressful procedures. *Accid. Emerg. Nurs.* 1999; 7: 226-36.
7. Fries, P. D. Pediatric Conjunctival and Intraocular Malignancies. in *Pediatric Oculoplastic Surgery* (eds. Katowitz, J. & Katowitz, W.) (Springer International Publishing, 2018); 207-222.
8. Pariseau, B., Fox, B. & Dutton, J. J. Prophylactic Antibiotics for Enucleation and Evisceration: A Retrospective Study and Systematic Literature Review. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2018; 34: 49-54.
9. Pérez, V. et al. Treatment of nonmetastatic unilateral retinoblastoma in children. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136: 747-752.
10. Sampor, C. & Chantada, G. Treatment Protocol for Non-Metastatic Unilateral Retinoblastoma (RbGALOP2). *Monografía en línea. Hospital JP Garrahan*. 2018; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03475121?term=GALOP&cond=retinoblastoma&rank=1>.
11. Kaliki, S. & Shields, C. L. Retinoblastoma: achieving new standards with methods of chemotherapy. *Indian J. Ophthalmol.* 2015; 63: 103-9.
12. Fries, P. D. Pediatric Conjunctival and Intraocular Malignancies. in *Pediatric Oculoplastic Surgery* (eds. Katowitz, J. & Katowitz, W.) (Springer International Publishing, 2018); 207-222.
13. Ben Artsi, E., Sagili, S. & Malhotra, R. *Clinical Ophthalmic Oncology. Clinical Ophthalmic Oncology: Orbital Tumors* (Springer International Publishing, 2019).
14. Honavar, S. G., Manjandavida, F. P. & Reddy, V. A. P. Orbital retinoblastoma: An update. *Indian J. Ophthalmol.* 2017; 65: 435-442.
15. Spiegel, J. H. & Varvares, M. A. Prevention of postexenteration complications by obliteration of the orbital cavity. *Skull Base*. 2007; 17: 197-203.
16. Draper, G. J., Sanders, B. M., Brownbill, P. A. & Hawkins, M. M. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling. *Br. J. Cancer*. 1992; 66: 211-9.
17. Butros, L. J., Abramson, D. H. & Dunkel, I. J. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics* 109, E45 (2002).
18. de Jong, M. C. et al. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Oncol.* 2014; 15: 1157-67.
19. Jakobiec, F. A., Tso, M. O., Zimmerman, L. E. & Danis, P. Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer*. 1977; 39: 2048-58.
20. Rodríguez Galindo, C. & Wilson, M. *Retinoblastoma. Pediatric Oncology* (Springer US, 2010).
21. Fabian, I. D. et al. The management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2018; 37: 1551-1560.
22. de Graaf, P. et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr. Radiol.* 2012; 42: 2-14.
23. Català-Mora, J. et al. Retinoblastoma. *Ann. d'Oftalmologia*. 2018; 26: 276-297.
24. Chantada, G. et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr. Blood Cancer*. 2006; 47: 801-5.
25. Mallapatna, A. C. et al. *AJCC Cancer Staging Manual. AJCC Cancer Staging Manual* (Springer International Publishing, 2017).
26. Raval, V., Parulekar, M. & Singh, A. D. Emerging New Therapeutics for Retinoblastoma. *Ocul. Oncol. Pathol.* 2022; 1-7
27. Schaiquevich, P. et al. Treatment of Retinoblastoma: What Is the Latest and What Is the Future. *Front. Oncol.* 2022; 12: 822330.