

Monografía breve

Diagnóstico y clasificación del retinoblastoma

Francisco Espejo Arjona¹, Isabel Relimpio López¹,
Ana Fernández-Teijeiro Álvarez², Rubén Angeles Figueroa¹,
María Jesús Díaz Granda¹, Lourdes Coca Gutiérrez¹,
Jose Antonio Terrón León³, Carlos Míguez Sánchez⁴,
Carlos Caparrós Escudero⁵, Antonio Guerra Vélez⁶,
M.^a Angeles Ariza Fernández⁶, Dolores Cabezas Fernández⁷,
Pilar Palomino Domínguez⁷, Carmen Espínola Guzmán⁷

Unidad de Cirugía Vitreoretiniana y Oncología Ocular. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno, más frecuente en la infancia, y tiene una prevalencia de 1 por cada 17.000 nacidos vivos.

Al tratarse de un número de pacientes bajo, que necesitan tratamientos complejos, en los que intervienen equipos multidisciplinares, el Servicio Nacional de Salud, estableció una serie de Centros de Referencia Nacionales (CSUR), para el tratamiento de los tumores intraoculares en la infancia. Los Centros son, el Hospital Universitario La Paz (Madrid), Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona), Hospital Vall D'Hebrón (Barcelona) y el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

El retinoblastoma puede ser hereditario (40%) o no hereditario (60%). Su forma de presentación, se muestra en la figura 1.

El *estudio genético*, es fundamental en todos los pacientes con retinoblastoma, porque la

detección de la mutación germinal del gen RB1, nos permite realizar el consejo genético para los futuros hijos y plantear, por parte del oftalmólogo y oncólogo, el tratamiento y seguimiento de cada paciente de forma individualizada.

El 100% de los pacientes con retinoblastoma bilateral tienen una mutación germinal en el gen RB1, frente al 15-20% de los retinoblastomas unilaterales. La situación más complicada se da en el retinoblastoma unilateral esporádico, porque la ausencia de antecedentes familiares y la aparición tardía del tumor, no excluyen la mutación germinal RB1. Hay que ser también muy cautos con los falsos negativos, porque el grado de detección del RB1 es de aproximadamente el 92%, en los mejores laboratorios, y un resultado normal, no descarta completamente su presencia.

Ante la sospecha de un retinoblastoma, deben realizarse una serie de pruebas, encaminadas a

¹ Oftalmología.

² Oncología Pediátrica.

³ Protección Radiológica.

⁴ Radioterapia.

⁵ Radiodiagnóstico.

⁶ Anestesia.

⁷ DUE.

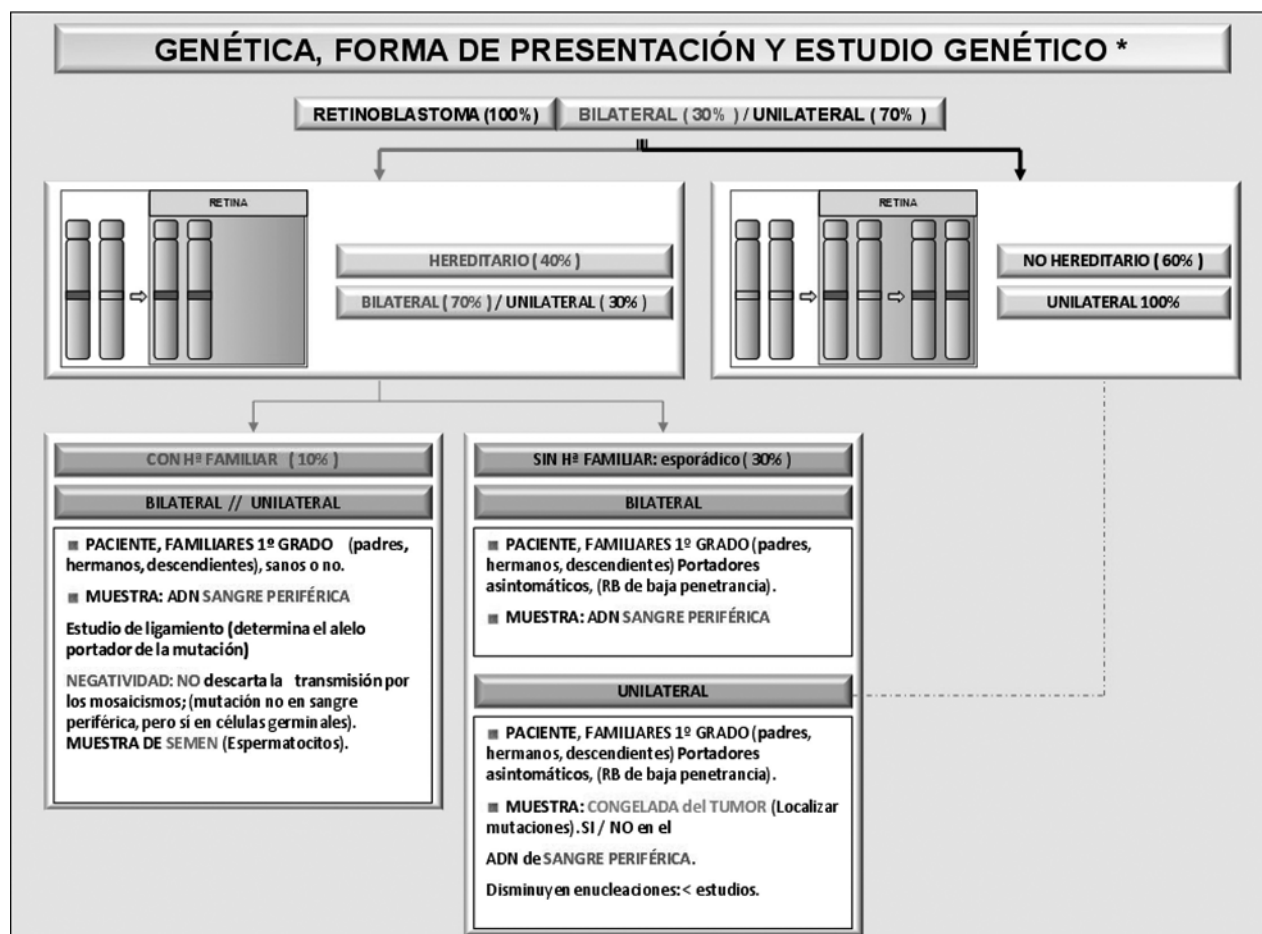


Figura 1.

confirmar el diagnóstico y determinar si el tumor se extiende extraocularmente o presenta metástasis (fig. 2.). El TAC debe evitarse en los retinoblastomas hereditarios por el riesgo de la radiación de provocar cánceres secundarios, salvo que no sea posible detectar las calcificaciones. La RMN nos va a permitir valorar mejor, si existe invasión del nervio óptico, extensión extraocular o retinoblastoma trilateral.

En los casos en los que sea necesario enucleo el globo ocular, debe intentarse extirpar al menos 10 mm de n. óptico, para dejar el borde de la resección libre de tumor. En el estudio anatomopatológico deben evaluarse si existen características anatomopatológicas de alto riesgo (invasión coroidea masiva, cualquier invasión uveal posterior con afectación del n. óptico o afectación del n. óptico posterior a la lámina cribosa) y si hay invasión orbitaria y

metastásica. Además, debe tomarse una muestra del tumor para el estudio genético.

Para el diagnóstico, es imprescindible, realizar un *examen bajo anestesia* general, explorando el segmento anterior con toma de presión intraocular y medición del diámetro corneal (fig. 3).

La exploración y el dibujo del fondo de ojo con oftalmoscopia binocular de imagen inversa, es una herramienta básica, para detectar todos los focos, que en ocasiones son muy pequeños y se encuentran al borde de la ora serrata (fig. 4). El registro de las imágenes o vídeos de las lesiones, con el microscopio quirúrgico o con el Retcam, nos permitirán analizar el aspecto de las mismas y su evolución tras los tratamientos.

El *Retcam*, proporciona excelentes retinografías del fondo de ojo y dispone de lentes con diferentes ángulos (retrato, 130°, 120°, 80 y

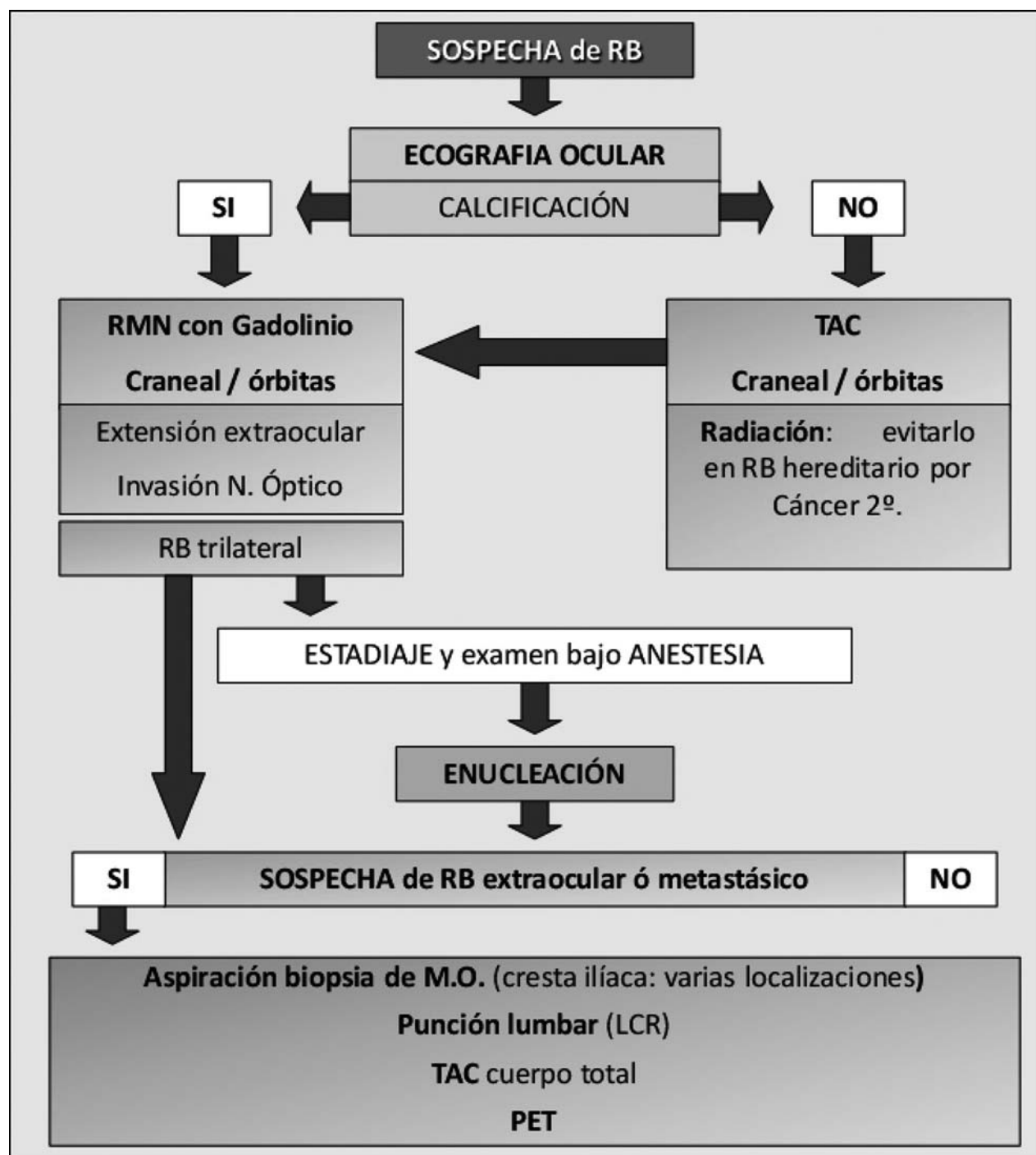


Figura 2.

30°), para obtener imágenes de campo amplio o de detalle (fig. 5). También es posible realizar angiografías fluoresceínicas, que nos ayudarían a establecer diagnósticos diferenciales con otras patologías, como por ejemplo la enfermedad de Coats. Todas estas imágenes están digi-

talizadas con diversos formatos DICOM, BMP,..., lo que nos permite aprovechar las enormes ventajas de la telemedicina.

En la actualidad, la Clasificación de Reese-Ellsworth, ha sido sustituida por la *Clasificación Internacional*, en un intento de unificar

RETINOBLASTOMA : DIAGNÓSTICO

EXAMEN Y ESTADIAJE BAJO ANESTESIA

- LÁMPARA DE HENDIDURA MANUAL: segmento ant., iris y cavidad vítrea.
- PRESIÓN INTRAOCULAR.
- DIÁMETRO CORNEAL Y ECOGRAFÍA: glaucoma.
- Sd. 13q.
- DIBUJO RETINIANO.
- FOTOGRAFÍA O VIDEO RETINIANO.
- RETCAM 120.




Figura 3.

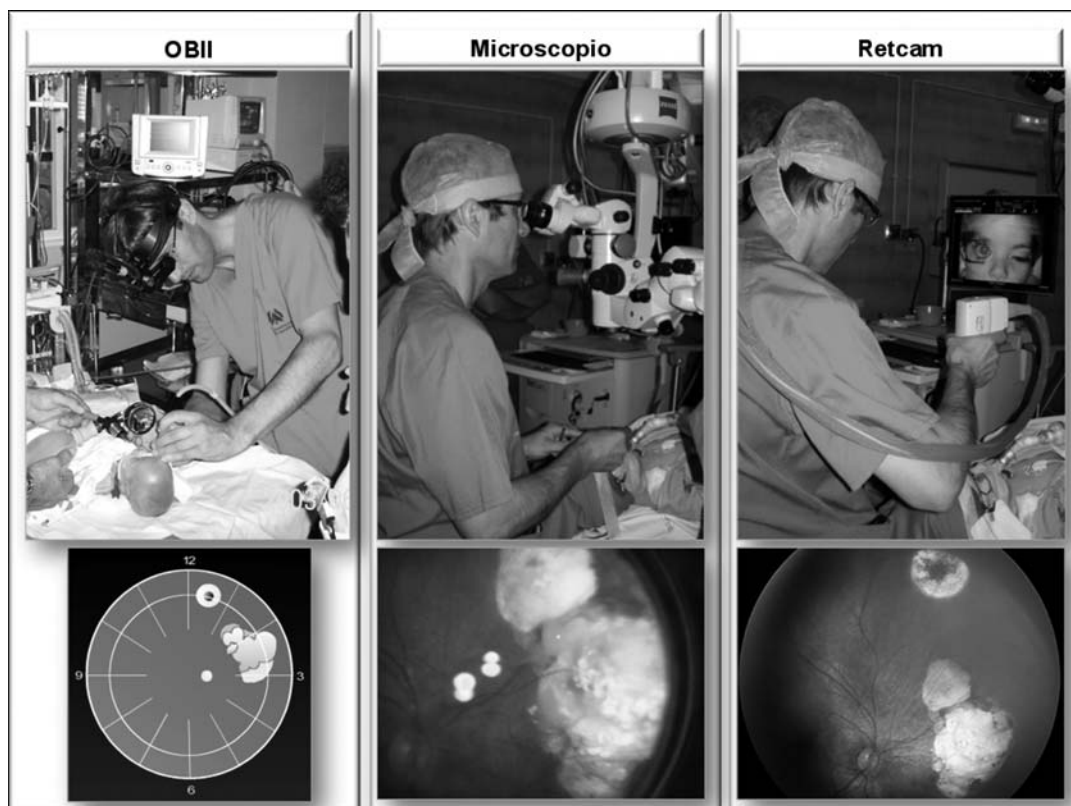


Figura 4.



Figura 5.

criterios que permitan establecer protocolos de actuación, determinar la respuesta a los tratamientos y elaborar ensayos clínicos (fig. 6). Se han elaborado dos clasificaciones internacionales que se emplean conjuntamente:

- Clasificación Internacional del Retinoblastoma (A, B, C, D y E) (fig. 7). Sistema de *agrupación para ojos*, clasificados en función de la extensión de la enfermedad y de la diseminación del tumor intraocular. Se agrupan basándose en la historia natural del retinoblastoma y en la probabilidad de salvar el ojo. Cada grupo se define por el tumor más avanzado, aunque puede haber elementos del tumor precedente.

- Clasificación Internacional del Retinoblastoma (0, I, II, III y IV) (fig. 8). Sistema de *estadificación para pacientes* que combina la clínica y la patología de la enfermedad. Los pacien-

tes se clasifican, dependiendo del grado de extensión de la enfermedad, incluyendo la presencia de extensión microscópica o manifiesta, extensión extraocular y enfermedad metastásica. Esta clasificación es de más utilidad en los países en desarrollo, donde la presencia de casos con extensión orbitaria o metastásica, es mucho más frecuente que en nuestro entorno.

También están definidos los *patrones de regresión tras la quimioterapia* primaria, estableciendo cinco estadios (0, I, II, III, y IV) y los tratamientos de consolidación tras la misma (fig. 9).

El *retinocitoma* presentaría un aspecto similar al tipo I o II antes del tratamiento con quimioterapia y no cambiaría durante o tras el tratamiento; puede contener espacios quísticos o cavitarios. En la figura 10, se muestran algunas características para diferenciarlo de otras patolo-

RETINOBLASTOMA

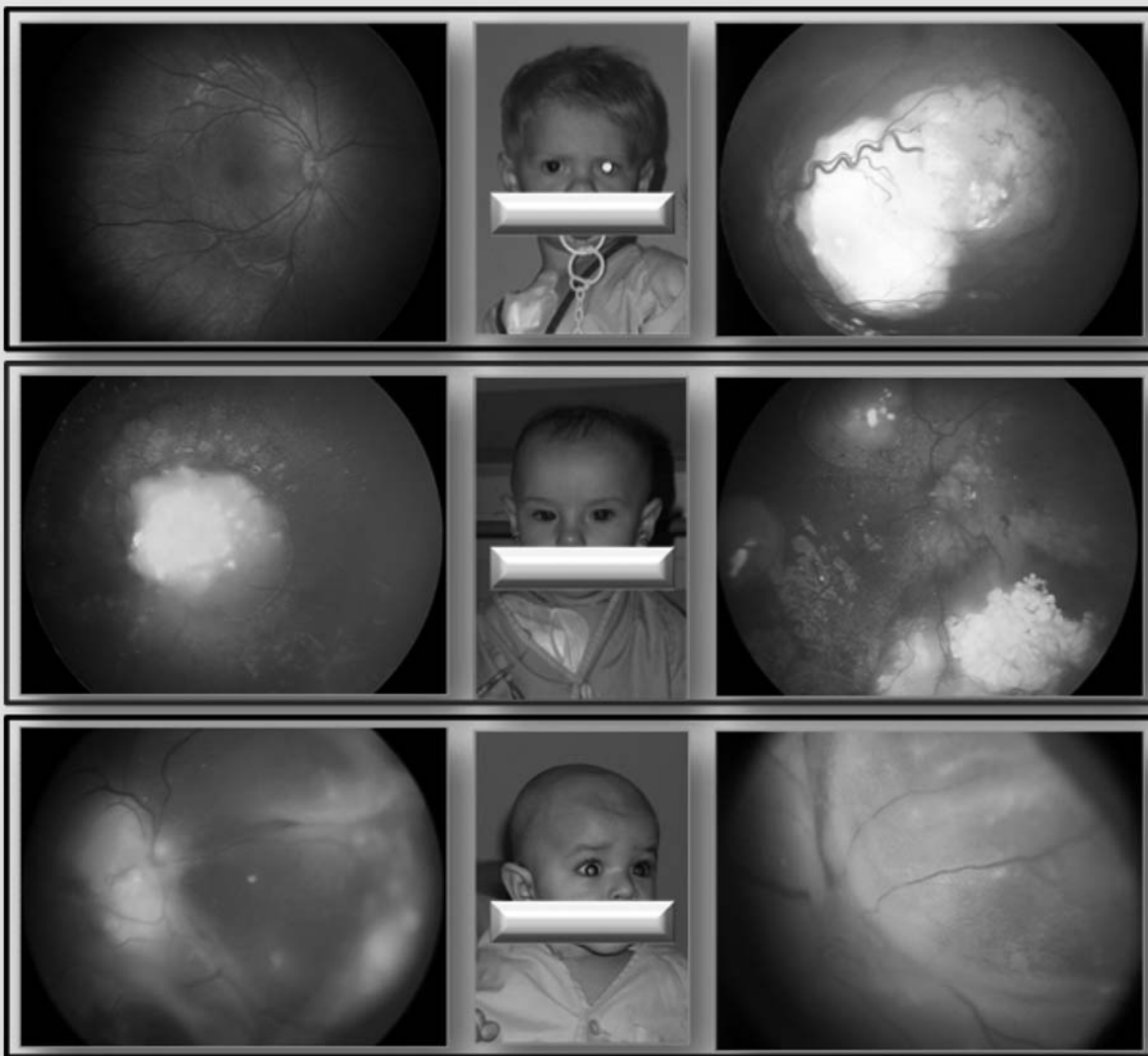


Figura 6.

gías como el retinoblastoma, hamartoma astro-cítico y persistencia de fibras de mielina.

La *leucocoria* se presenta en un 60% de los niños con retinoblastoma, pero hay que hacer un *diagnóstico diferencial* con multitud de cuadros clínicos que también pueden evidenciarla (fig. 11). Los más frecuentes son la Vasculatura Fetal

Persistente (V.F.P.; 28%), la Enfermedad de Coats (16%) y la toxocariasis (16%); pero hay otras muchas patologías que hay que descartar como la retinopatía de la prematuridad, el coloboma, la catarata congénita, la vítreoretinopatía exudativa familiar, la enfermedad de Norrie, pliegues congénitos retinianos,... (fig. 12).

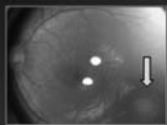
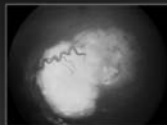
CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL RB: Grupos		TAMAÑO (m.m.)	LOCALIZACIÓN	SIEMBRA VÍTREA SUBRETINIANA	DR: Líquido subretiniano o claro
A		< 3 base ó altura	RETINIANO, alejado: N. ÓPTICO: > 1.5 mm (1 DD) FÓVEA: > 3 mm (2 DD)	NO	NO
B		3 base ó altura	RETINIANO, cercano: N. ÓPTICO: < 1.5 mm (1 DD) FÓVEA: < 3 mm (2 DD)	NO	< 3 mm del margen del tumor
C				FOCAL < 3 mm. del tumor Vítrea (C1), Subretiniana (C2) ó Ambas (C3)	> 3 mm del margen del tumor: < 1 cuadrante
D				DIFUSA > 3 mm. del tumor Vítrea (D1), Subretiniana (D2) ó Ambas (D3)	> 3 mm del margen del tumor: ... Total
E		- Retinoblastoma > 50 % globo. - Tocando el cristalino - GNV - Vítreo ant.: CUERPO CILIAR ó SEGMENTO ANT. - RB INFILTRANTE DIFUSO			- HEMORRAGIA : cámara anterior, vítrea ó subretiniana. - Necrosis tumoral: CELULITIS ORBITARIA ASEPTICA - INVASION N. Óptico, coroides (> 2 mm), esclera y órbita. - PTISIS BULBI.

Figura 7.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL RB: Pacientes ESTADIO						Observaciones	
0		Sólo tumor intraocular				+/- Enucleado	
I		Tumor completamente eliminado por enucleación				Ojo enucleado: +/- patología alto riesgo Ojo no enucleado: +/- RB	
II		Tumor orbitario residual				Tumor microscópico en borde resección de n. óptico	
III		Enfermedad regional evidente	a	Orbitaria		Diagnóstico clínico o por neuroimagen	
			b	Ganglios linfáticos preauriculares o cervicales			
IV		Enfermedad metastásica: Hueso Médula ósea Hígado ...	a	- SNC	1	Única	
					2	Múltiple	
			b	+ SNC	1	Prequiasmática	
					2	Masa SNC	
					3	Afectación leptomeningea	

Figura 8.

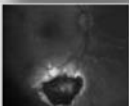
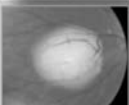
PATRONES DE REGRESIÓN POST QUIMIOTERAPIA 1ª			
TIPO	DESCRIPCIÓN		CONSOLIDACIÓN
0		Lesión intraretiniana pequeña que desaparece completamente sin cambios en el EPR	NO
I		Lesión completamente calcificada dentro de una masa que parece como "sal de roca". Cambios de EPR en la base	Probablemente SI
II		Lesión homogénea, gris traslúcido en "escama de pescado"	SI
III		Combinación del tipo I y II. Más frecuente	SI
IV		Cicatriz coriorretiniana completamente plana con cambios significativos en el EPR, observada frecuentemente tras la consolidación con láser	SI 3 TTOS LÁSER completos
RETINOMA ó RETINOCITOMA INICIAL		Similar al tipo II antes del tto con quimioterapia o radioterapia, sin cambiar durante o tras el tto. Puede contener espacios quísticos o cavitarios	Desconocido

Figura 9.

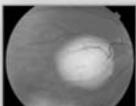
Diagnóstico Diferencial del retinocitoma							
	Calcificación	Atrofia coriorretiniana	Cambios EPR	Vasos nutricios	Exudación	Crecimiento	Asociación
Retinoblastoma 	Blanca	-	+	+	-	+	Sd 13q
Retinocitoma 	Blanca	Precoz: - Anciano: +	+	- Excepto esclerosados y tortuosos	-	-	Sd 13q
Hamartoma astrocítico 	Amarilla esférica	-	-	-	- / +	-	Esclerosis tuberosa
Persistencia fibras mielina 	-	-	-	Vasos ocultos	-	-	-

Figura 10.

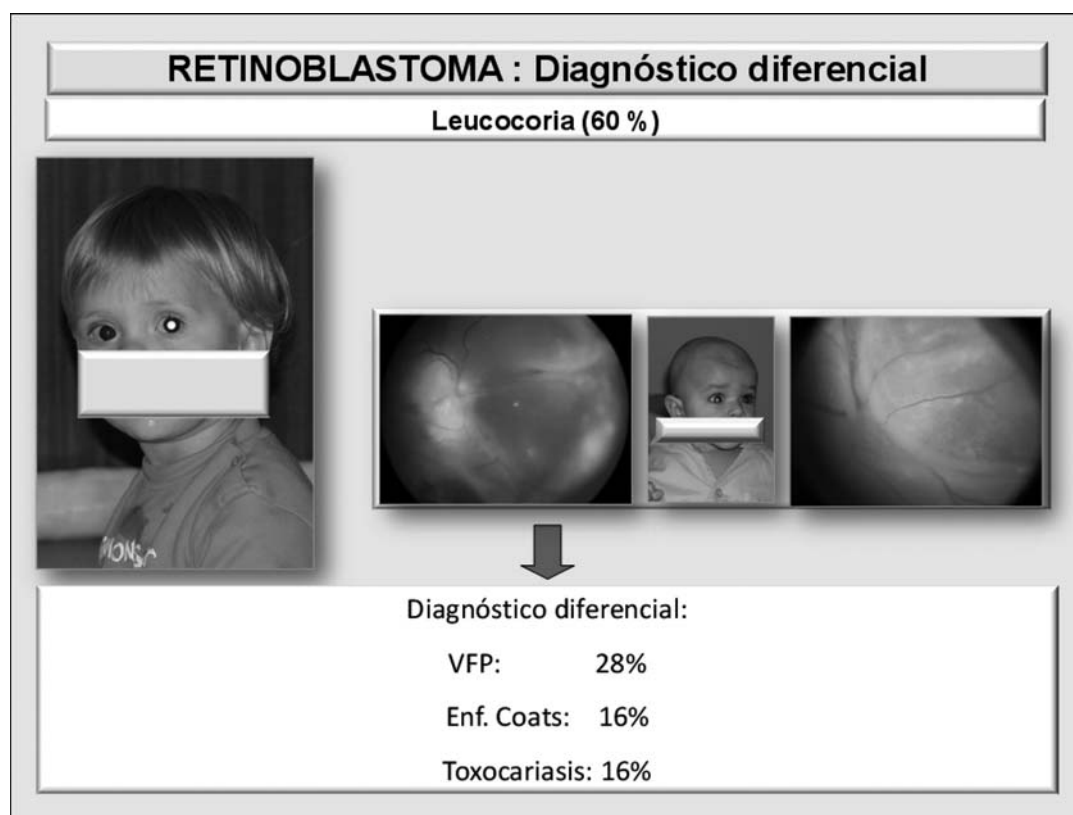


Figura 11.

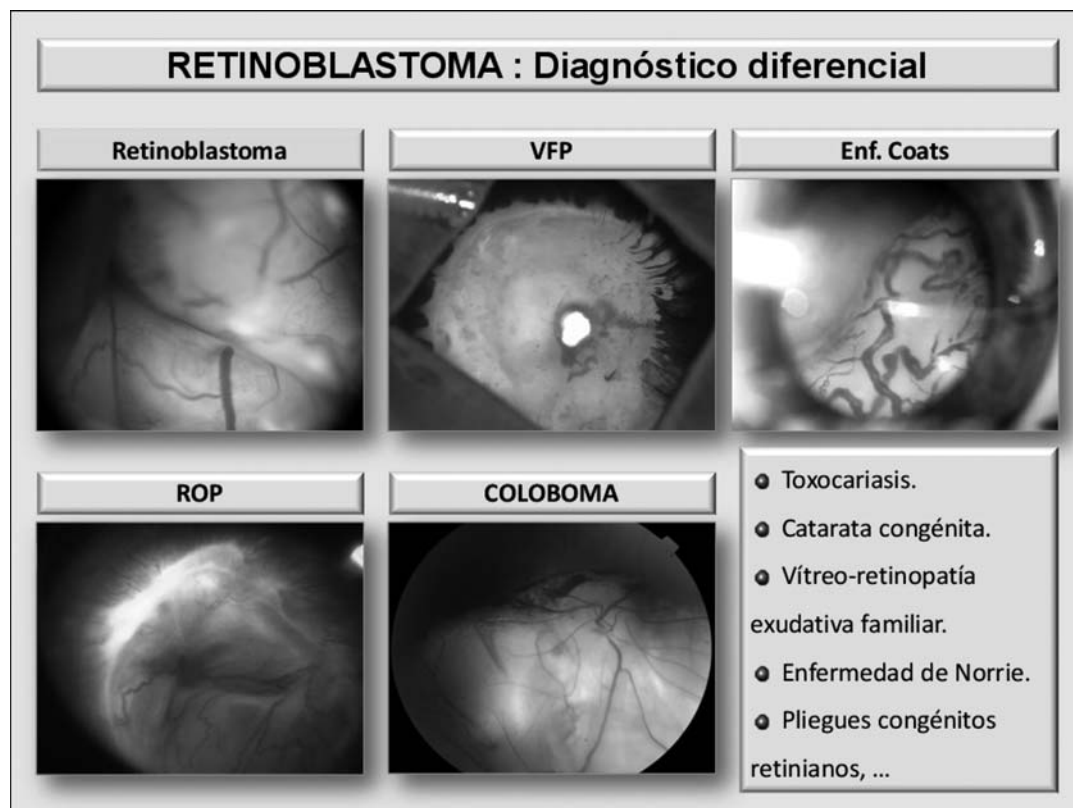


Figura 12.

También hay que tener en cuenta que no todos los retinoblastomas tienen las características típicas del mismo, sino que hay cuadros como el retinoblastoma infiltrante difuso que se pueden presentar como un desprendimiento de retina traccional y exudativo, sin calcificaciones en la ecografía y con una angiografía parecida a la enfermedad de Coats, en donde sólo la anatomía patológica nos puede confirmar el diagnóstico.

La *Vasculatura Fetal Persistente* constituye un Síndrome, en el que se incluyen alteraciones muy diversas en el segmento anterior y posterior (fig. 13). Algunas de esas alteraciones, se muestran en las figuras 14 y 15 y pueden tener tratamiento quirúrgico.

En la *Enfermedad de Coats* (fig. 16), el diagnóstico diferencial se establece en base a muchos signos clínicos: la xantocoria, la clari-

dad del vítreo, la presencia de las placas subretinianas amarillentas, de los vasos dilatados y tortuosos con las típicas telangiectasias, de la ausencia de calcificaciones en la ecografía, y de la imagen en RMN con un patrón típico subretiniano homogéneo (hipointenso en T1, hiperintenso en T2).

Se muestran otras enfermedades que provocan leucocoria, como la retinopatía de la prematuridad en casos avanzados (fig. 17), Coloboma congénito (fig. 18), persistencia de fibras de mielina (fig. 19),...

Tratamiento del retinoblastoma

Disponemos de un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento del retinoblastoma: quimioterapia (intravenosa, periocular e intraarte-

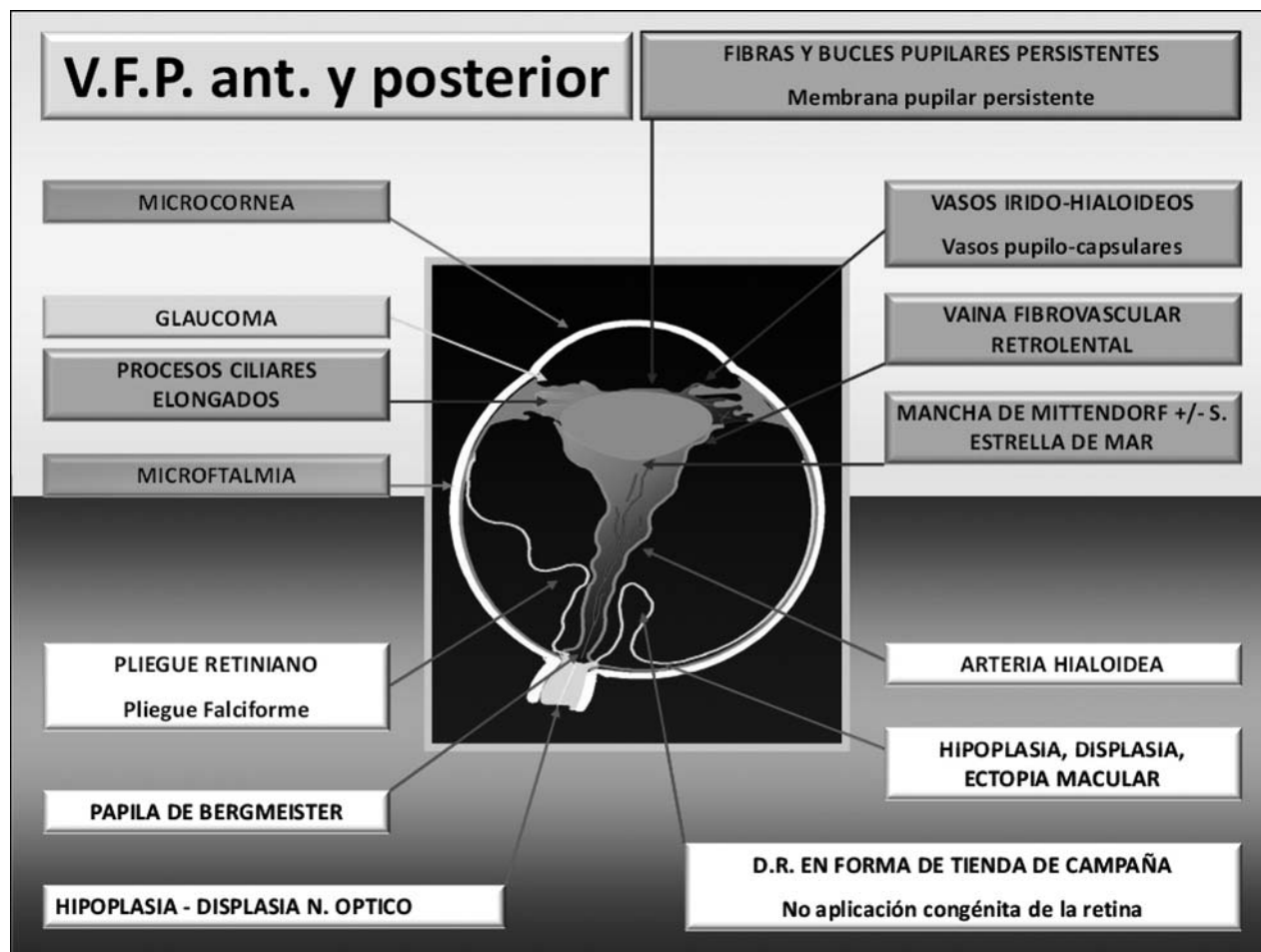


Figura 13.



Figura 14.

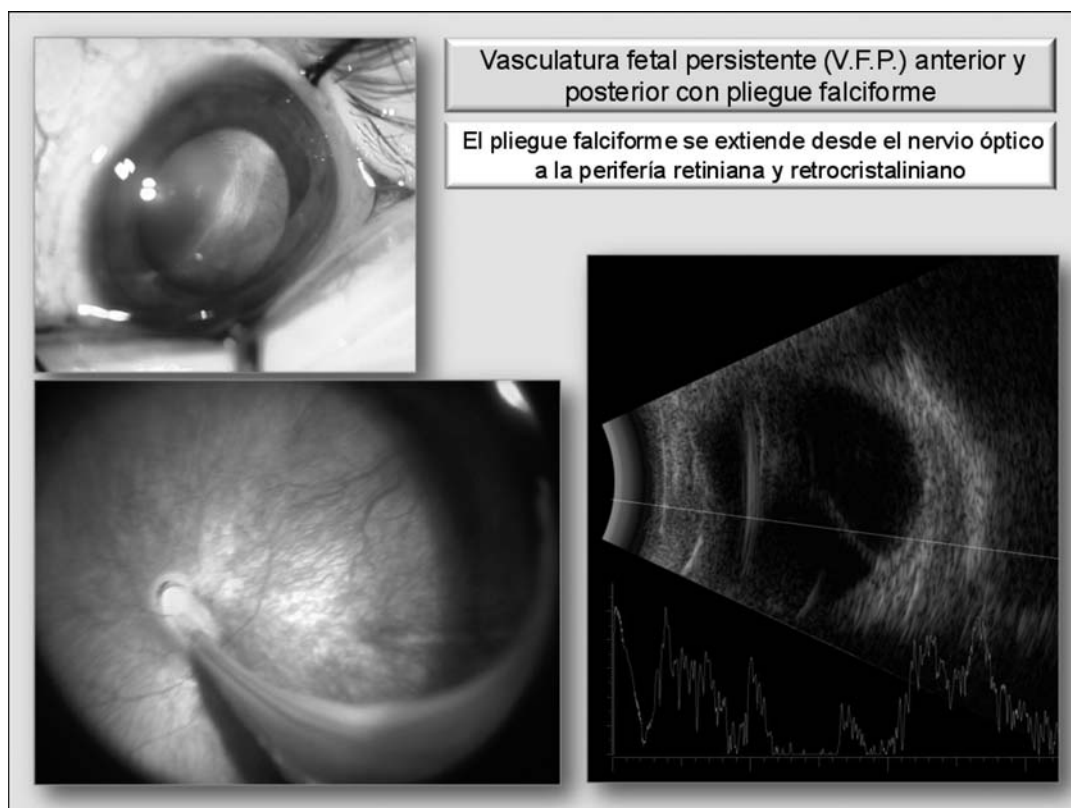


Figura 15.

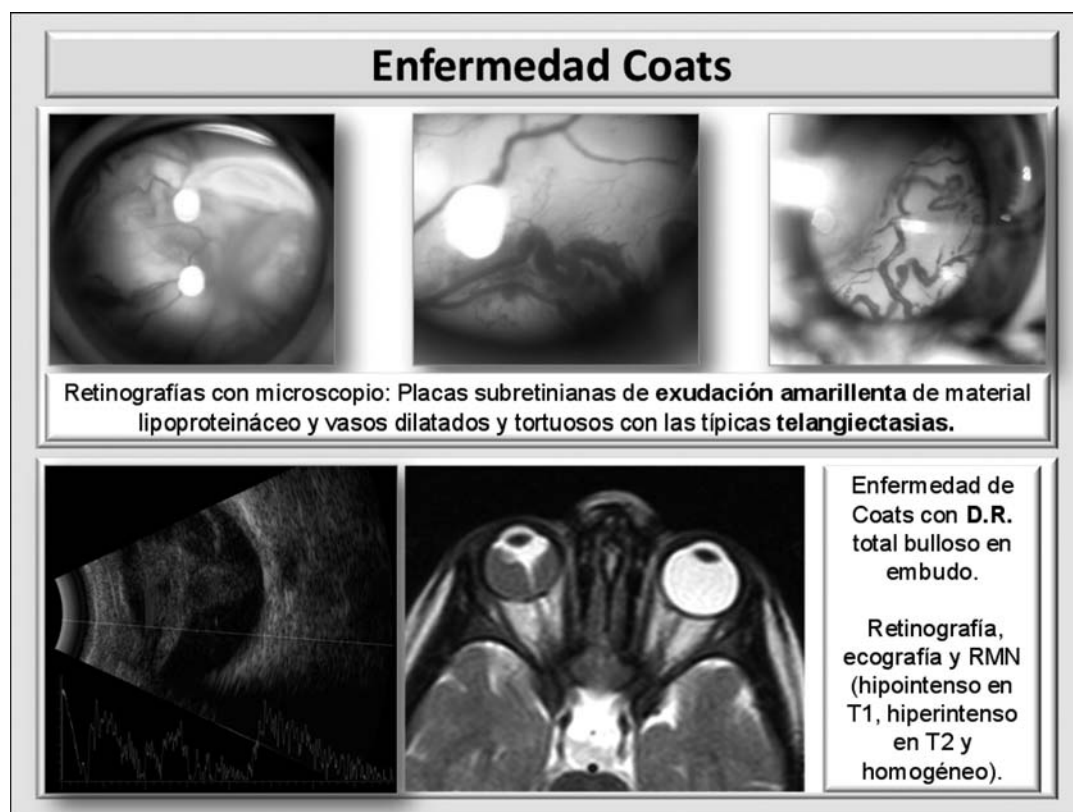


Figura 16.

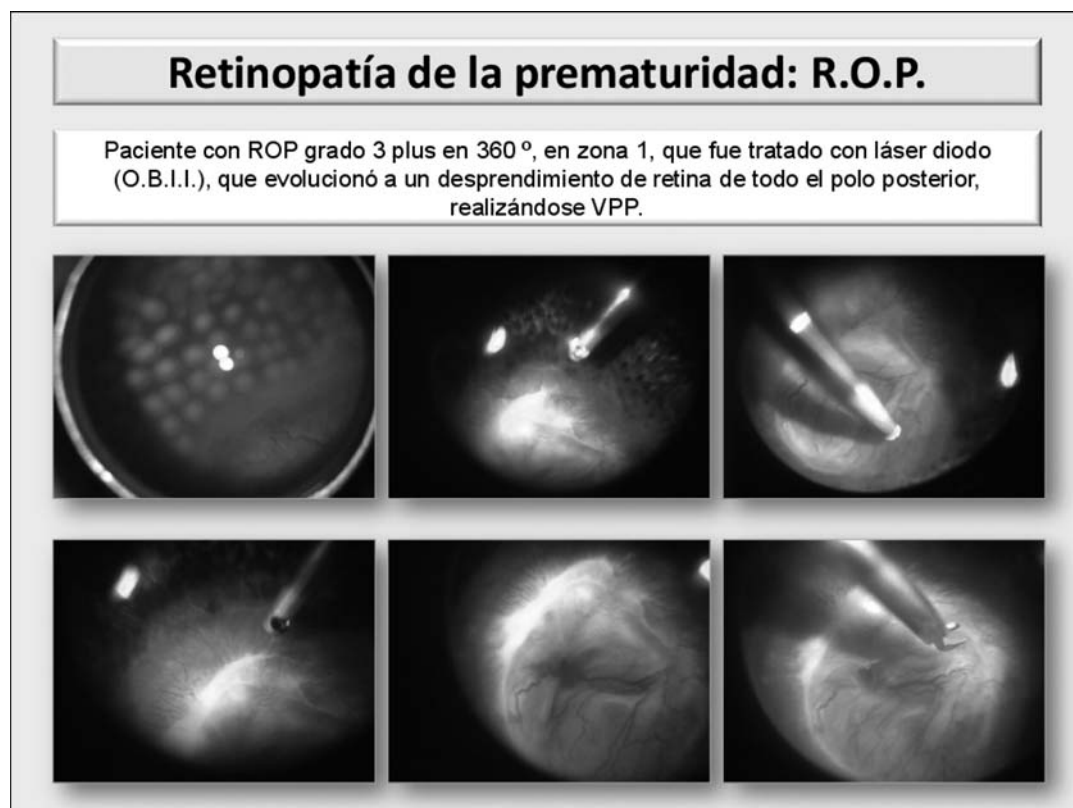


Figura 17.

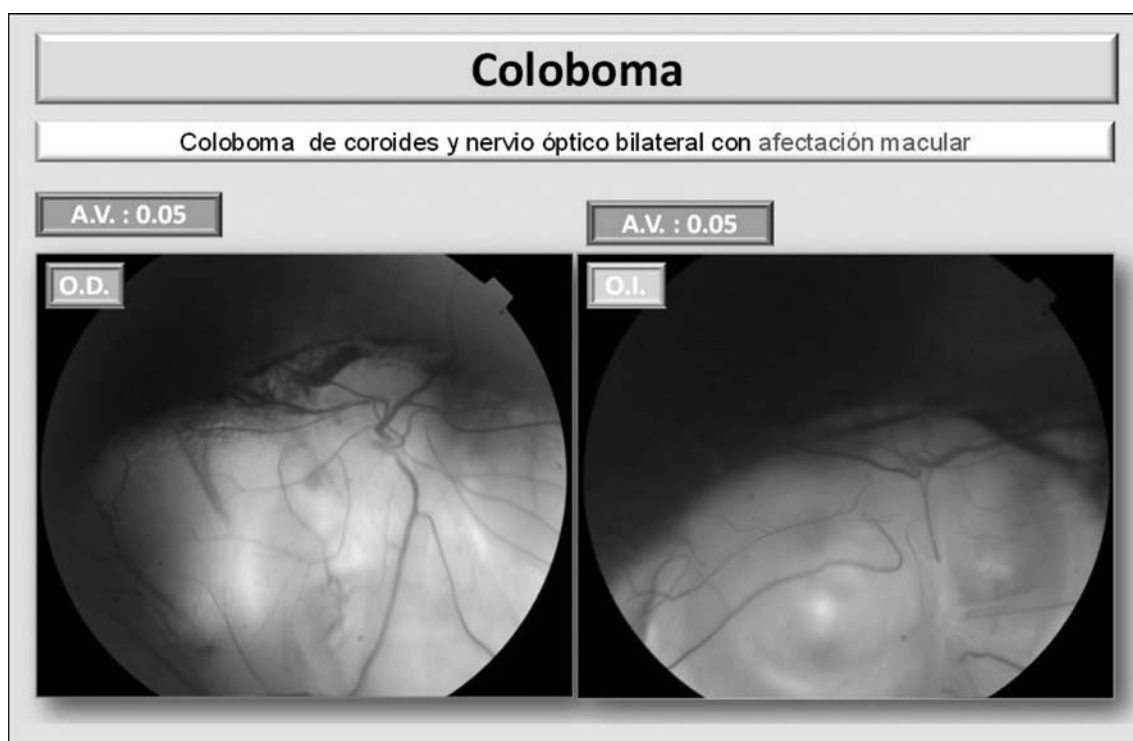


Figura 18.



Figura 19.



Figura 20.

rial), terapias locales (fotocoagulación, termoterapia, termoquimioterapia, crioterapia y braquiterapia), radioterapia externa, enucleación y exenteración.

Cada una de ellas, como tratamiento aislado o asociado a otros procedimientos, va a ayudar a conseguir el control del tumor, mejorando la supervivencia, intentando la conservación del globo ocular y el mantenimiento o mejora de la visión.

Por tanto, el tratamiento del retinoblastoma requiere un equipo multidisciplinario, perfectamente coordinado, formado por oftalmólogos, oncólogos pediátricos, radioterapeutas, físicos, anestesiólogos, hemodinamistas, radiólogos, anatomopatólogos, genetistas,... Entre todos, podremos establecer un diagnóstico correcto, un tratamiento individualizado para cada paciente, solventar las complicaciones asociadas al mismo y dar un consejo genético adecuado al paciente y sus familiares.

La *radioterapia externa*, que puede producir muchas complicaciones (catarata, retinopatía por radiación, hemovítreo, glaucoma, desprendimiento de retina, asimetría facial y cánceres secundarios malignos como sarcomas, osteo-

sarcomas, tumores cerebrales, melanomas, enfermedad de Hodgkin, cáncer de cavidad bucal, cáncer de mama en mujeres, cáncer de pulmón y leiomiomasarcoma), ha sido reemplazada en los últimos años, por la quimioterapia sistémica y los tratamientos locales, con excelentes resultados.

La radioterapia externa se reservaría para los pacientes con *retinoblastoma extraocular*, y *fuera de protocolo* en los pacientes con *retinoblastoma intraocular muy avanzado* dependiendo del potencial visual del globo ocular y del potencial visual y estadio del ojo contralateral.

Para minimizar los riesgos de la radioterapia externa, se recomienda retrasar el tratamiento hasta el año de edad, utilizar radioterapia de baja dosis y emplear los nuevos métodos de radioterapia externa como la radioterapia de intensidad modulada, la radioterapia conformacional y la radioterapia con haz de protones. Además, debe ser remplazada, siempre que sea posible, por la braquiterapia oftálmica con Yodo 125 o Rutenio 106, que disminuye considerablemente los efectos secundarios de la radioterapia.

Quimioterapia: Los fármacos en los que se ha podido confirmar su eficacia en el tratamiento del retinoblastoma son:

- Inhibidores de los microtúbulos: vincristina y paclitaxel.
- Derivados del platino: cisplatino y carboplatino.
- Inhibidores de la topoisomerasa II: etopósido (VP16) y tenipósido (VM26).
- Agentes alquilantes: ciclofosfamida e ifosfamida.
- Antraciclina: doxorubicina e idarubicina.
- Inhibidores de la topoisomerasa I: topotecán.

En los diferentes protocolos, el número de fármacos empleados, la dosis, el número de ciclos y la fecha del ciclo en que se administran, varían según el estadio, aunque la pauta de quimioterapia más empleada es la asociación de Vincristina, Etopósido y Carboplatino.

En la figura 21 se recogen los distintos esquemas de quimioterapia utilizados por diferentes grupos en el retinoblastoma unilateral y con alto riesgo histológico: Grupo de Oncolo-

Quimioterapia : retinoblastoma unilateral y con alto riesgo histológico.					
Protocolo	Fármacos	Dosis		Ciclos	Indicación
COG-VC	Vincristina Carboplatino	0,05 mg/kg; 18,6 mg/kg;	día 1 día 1	2 - 6 ciclos	Estadio B
COG – ARET 0332 VEC	Vincristina Carboplatino Etopósido	0,05 mg/kg; 18,6 mg/kg; 5 mg/kg;	día 1 día 1 días 1 y 2	6 ciclos	Alto riesgo histológico
COG-VEC intensificado	Vincristina Carboplatino Etopósido	0,05 mg/kg; 14 mg/kg; 5 mg/kg;	día 1 días 1 y 2 días 1 y 2	3 - 6 ciclos	Estadio B : 3 ciclos. Estadios C y D Soporte con G-CSF
Chantada et al.	Vincristina Idarubicina Ciclofosfamida	0,05 mg/kg; 10 mg/m²; 65 mg/kg;	día 1 día 1 día 1	Ciclos 1, 3, 5, 7	Alto riesgo histológico Estadios C y D
	Carboplatino	18,7 mg/kg (<10 kg); 560 mg/m² (> 10 kg);	días 1 y 2 días 1 y 2	Ciclos 2, 4, 6, 8	
	Etopósido	3,3 mg/kg (<10 kg); 100 mg/m² (> 10 kg);	días 1, 2 y 3 días 1, 2 y 3		
St. Jude (SJCRH)	Vincristina	0,05 mg/kg (< 12 meses); 1,5 mg/m² (> 12 meses);	día 1 día 1	Ciclos 1, 3, 5	Alto riesgo histológico Estadios C y D
	Doxorrubicina	1,5 mg/kg (< 12 meses); 45 mg/m² (> 12 meses);	día 1 día 1		
	Ciclofosfamida	40 mg/kg (< 12 meses); 1200 mg/m² (> 12 meses);	día 1 día 1		
	Vincristina	0,05 mg/kg (< 12 meses); 1,5 mg/m² (> 12 meses);	día 1 día 1	Ciclos 2, 4, 6	
	Carboplatino	AUC 6,5 mg/ml/min;	día 1		
	Etopósido	3,3 mg/kg (<12 meses); 100 mg/m² (>12 meses);	días 1, 2 y 3 días 1, 2 y 3		

Figura 21.

Quimioterapia : retinoblastoma INTRAOCULAR. COG.			
Grupo	Tratamiento	Quimioterapia sistémica	Radioterapia
A	Focal	Si enfermedad progresiva	Si enfermedad progresiva
B	Consolidación focal	Vincristina : 0,05 mg/kg; día 1 Carboplatino: 18,6 mg/kg día 1	Si enfermedad progresiva
C-D	+ / - Carboplatino subtenon x 3 + Consolidación focal	Vincristina : 0,05 mg/kg día 1 Carboplatino: 14 mg/kg días 1 y 2 Etopósido: 5 mg/kg días 1 y 2	Si enfermedad progresiva Considerar radioterapia externa si existe siembra vítrea masiva al finalizar la quimioterapia
E	Enucleación		

Quimioterapia : retinoblastoma METASTÁSICO . Dunkel et al 2000 y 2010 y COG ARET 0321.				
Fase	Fármacos	Dosis		Días
Inducción 4 ciclos	Vincristina	< 36 meses : mg/ kg	> 36 meses : mg/m ²	1,8,15
	Cisplatino	0,05	1,5	1
	Ciclofosfamida	3,5	105	2, 3
	Etopósido	65	1950	2, 3
Consolidación	Carboplatino	4	120	-8, -7, -6
	Tiotepa	AUC 7 (máximo 16,7)	AUC 7 (máximo 500)	-5, -4, -3
	Etopósido	10	300	-5, -4, -3

Figura 22.

gía Pediátrico (Children's Oncology Group; COG), Chantada y colaboradores y en St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH). Adaptado de Rodríguez Galindo (1).

Las pautas utilizadas por el Grupo de Oncología Pediátrico (COG) son:

– COG-VC : Tratamiento con dos fármacos (Vincristina y Carboplatino de 2 a 6 ciclos) en el estadio B.

– COG-ARET 0332 VEC: Vincristina, Etopósido y Carboplatino (6 ciclos) en pacientes con retinoblastoma unilateral con características histopatológicas de alto riesgo.

– COG-VEC intensificado: Vincristina, Etopósido y Carboplatino (estadio B, 3 ciclos; estadio C y D, 6 ciclos).

La quimioterapia junto con los tratamientos locales y la enucleación, constituyen en la actualidad, los pilares básicos del tratamiento

del retinoblastoma. En la figura 22 se describe la pauta de tratamiento del COG para el retinoblastoma intraocular, según el estadio. También se incluye la pauta de quimioterapia en el retinoblastoma metastásico (COG-ARET 0321, con las fases de inducción y de consolidación).

Y en la figura 23 se detallan las indicaciones y complicaciones de los *tratamientos locales del retinoblastoma*.

La clasificación internacional (A, B, C, D, y E), nos ha ayudado a establecer *protocolos de tratamiento* en función de cada estadio y de la unilateralidad o bilateralidad del tumor, que nos permiten proporcionar un pronóstico vital, anatómico y visual. La figura 24 nos muestra el protocolo de Lin y O'Brien de la Universidad de California (2) y el de Wilson y cols. (3), para el retinoblastoma unilateral (fig. 25) y bilateral (fig. 26).

Tratamiento local del retinoblastoma					
Tratamiento	Indicación Tto	Diámetro	Siembras	Localizado	Complicaciones
Fotocoagulación	1º. - Consolidación. - Recurrencia.	< 3 mm.	-	Posterior al ecuador	Siembras tumorales vítreas. Fibrosis retiniana y tracción. Oclusión vascular retiniana.
Termoterapia	1º. - Consolidación. - Recurrencia.	< 3 mm.	-	Posterior al ecuador	Atrofia iris. Catarata focal. Siembras tumorales vítreas. Fibrosis retiniana y tracción. Oclusión vascular retiniana.
Termoquimioterapia	Consolidación.	< 12 mm	-	Posterior al ecuador	Atrofia iris. Catarata focal. Siembras tumorales vítreas. D.R. transitorio. Atrofia coroidea difusa.
Crioterapia	1º. - Consolidación. - Recurrencia.	< 3 mm	-	Anterior al ecuador	Amplias áreas de atrofia retiniana. D.R. transitorio. Agujero retiniano. D.R.
Braquiterapia Ru 106: < 6 mm altura Yodo 125: <10 mm altura	1º. - Tumor residual tras otras terapias locales. - Consolidación. - Recurrencia	< 15 mm	No siembras vítreas difusas	Anterior ó posterior al ecuador	Retinopatía por radiación. Neuropatía óptica por radiación

Figura 23.

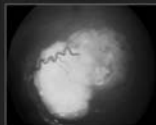
CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL RB: Grupos		PROTOCOLO RETINOBLASTOMA		
		PRONÓSTICO	TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO
A		Normalmente erradicado con el tratamiento. Buen pronóstico visual.	Sólo terapia focal: CRIOTERAPIA, LÁSER, TTT ó BRAQUITERAPIA	Cada 6 semanas por recurrencias locales y nuevos tumores
B		Demasiado grande para ser tratado sólo con TTO focal. Excelente pronóstico visual con TTO.	Vincristina + baja dosis Carboplatino Hasta 6 ciclos. + Consolidación focal con 2 a 6 ciclos	Repetir exploración bajo anestesia después de los ciclos 2, 4 y 6.
C		Pronóstico visual variable dependiendo de la localización del tumor.	3 fármacos: Vincristina, Carboplatino alta dosis , Etopósido, G-CSF) Hasta 6 ciclos. +/- Carboplatino subtenon + Consolidación focal	Valorar después de cada ciclo
D		Pronóstico reservado dependiendo de la localización del tumor. La morbilidad de la terapia focal es alta.	Vincristina, Carboplatino alta dosis , Etopósido, G-CSF) 6 – 9 ciclos. +/- Carboplatino subtenon + Consolidación focal Muchos: ENUCLEADOS	Con frecuencia requiere enucleación 
E		No potencial visual. La morbilidad con el tratamiento es alta	Enucleación Quimioterapia profiláctica con tres fármacos	Descartar diseminación extraocular en el examen patológico

Figura 24.

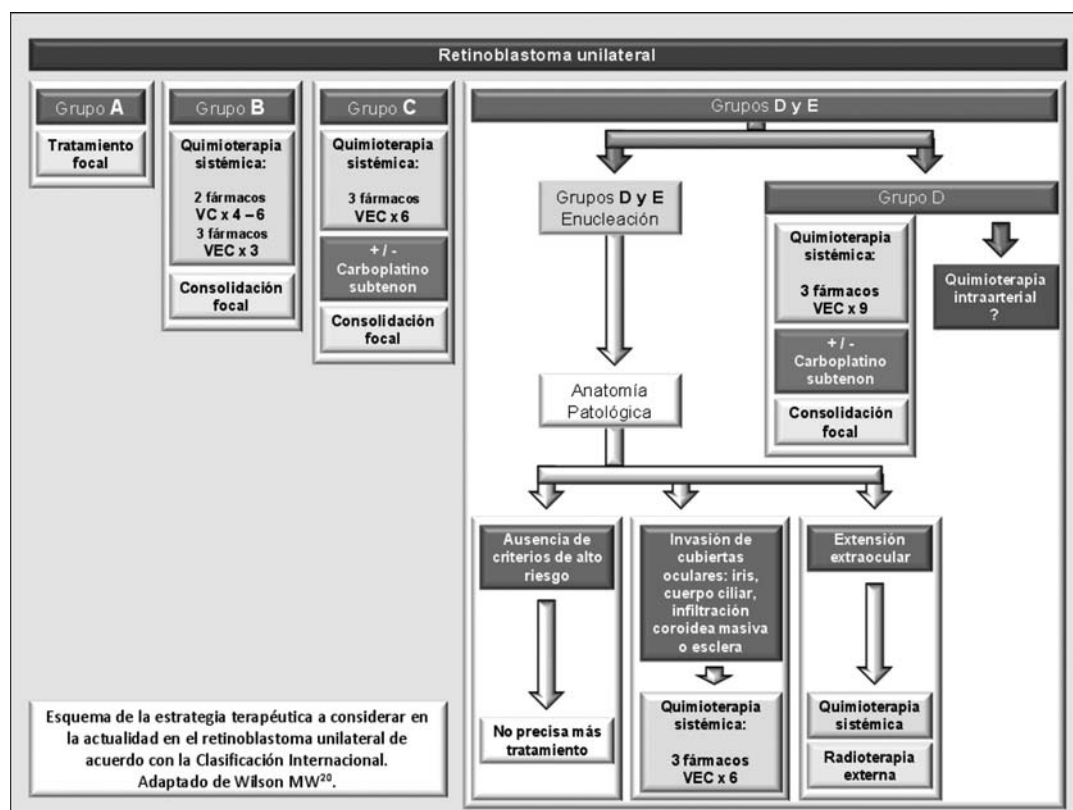


Figura 25.

Retinoblastoma bilateral

En los pacientes con retinoblastoma bilateral, el tratamiento inicial depende del ojo con estadio más avanzado y de la capacidad visual del ojo contralateral (fig. 26).

Los pacientes portadores de la mutación del gen RB1, pueden desarrollar retinoblastomas múltiples bilaterales a edades muy tempranas y hasta que se completa la diferenciación retiniana. Es por ello, que en los pacientes con retinoblastoma bilateral, se preconiza una estrategia terapéutica conservadora, administrando de entrada quimioterapia; el objetivo es conseguir, en el menor tiempo posible, la máxima citorreducción intraocular del tumor, para poder aplicar posteriormente tratamientos locales agresivos. El retinoblastoma intraocular es muy quimiosensible y es muy raro que se observe progresión

tumoral durante el tratamiento. En más del 90% de los globos oculares se puede observar respuesta a la quimioterapia. Esta respuesta es máxima después de los dos primeros ciclos y menos marcada en los ciclos posteriores.

Sin embargo la quimioterapia aislada sólo permite salvar el 10% de los globos oculares. Los tumores maculares responden mejor a la quimioterapia, probablemente, porque la gran riqueza vascular de la zona facilita que la exposición a los citostáticos sea máxima. De hecho, hasta dos tercios de los tumores maculares se pueden controlar únicamente con quimioterapia, y más del 80% si además se aplica termoterapia (4,5). La citorreducción acompañada de tratamientos locales secuenciales intensivos (crioterapia, laserterapia, termoterapia o braquiterapia) se ha traducido en un incremento del número de globos oculares que se pueden

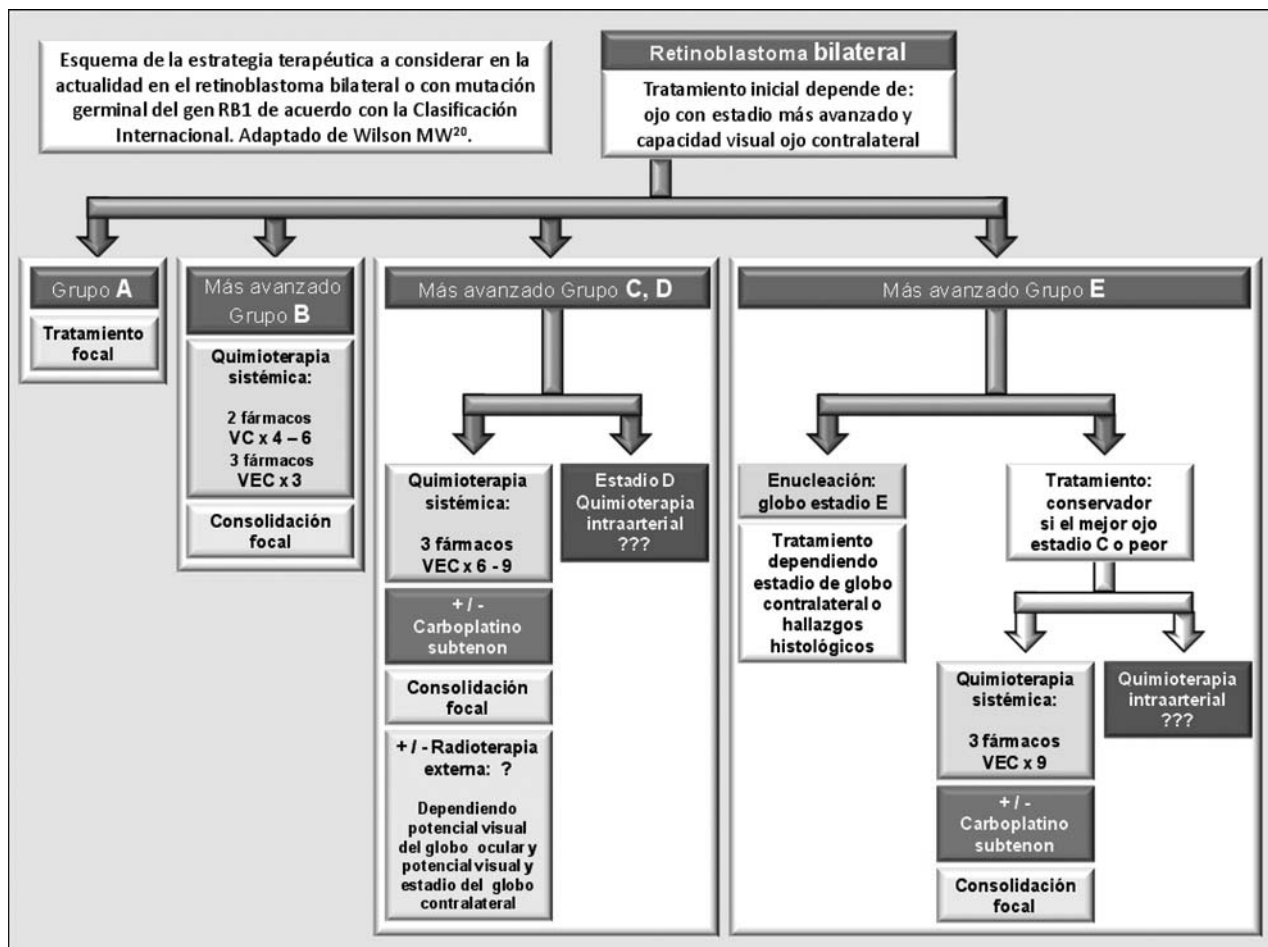


Figura 26.

conservar y en una reducción, o al menos retraso, en la administración de radioterapia.

Aunque se han utilizado distintos esquemas de quimioterapia, los mejores resultados se han obtenido con la combinación de vincristina, carboplatino y etopósido. Algunos autores han añadido ciclosporina a los esquemas de quimioterapia como forma de impedir que los fármacos refluían de las células tumorales, aunque su eficacia no está del todo clara.

Como ya se ha indicado para los casos unilaterales, en los pacientes con enfermedad localizada (Grupo Internacional B) la combinación de dos fármacos como vincristina y carboplatino podría ser suficiente.

Si uno de los globos oculares presenta enfermedad avanzada y compromiso visual (Grupo Internacional E) se administraría quimioterapia de acuerdo con el estadio del globo contralateral y se diferiría la enucleación del globo más afecto hasta que sea evidente el control de la enfermedad en el globo viable. Si el globo menos afecto presenta un estadio avanzado (Grupo Internacional C y D) se seguiría una estrategia orientada a la preservación ocular bilateral.

Un caso especial lo constituirían los pacientes con enfermedad intraocular avanzada (Grupo Internacional C y D) en ambos globos oculares. Los mejores resultados de preservación ocular se han recogido con al menos seis ciclos de vincristina, carboplatino y etopósido. A la quimioterapia sistémica se puede añadir la quimioterapia periocular (ver más adelante), las terapias focales y si es preciso la radioterapia externa (2). Para aquellos pacientes con enfermedad bilateral avanzada algunos autores también considerarían la quimioterapia intraarterial como una opción terapéutica a considerar.

Quimioterapia periocular

La eficacia de la quimioterapia sistémica para controlar el tumor intraocular, se ve condicionada por las cubiertas existentes entre los vasos y el globo ocular, que pueden limitar los niveles intraoculares de los fármacos adminis-

trados. Por esta razón, en los últimos años se ha investigado distintas formas para aumentar la concentración intraocular de los distintos citostáticos.

Basándose en los prometedores resultados de los estudios preclínicos, el *carboplatino* administrado vía periocular se ha incorporado a los protocolos de tratamiento del retinoblastoma avanzado. La dosis administrada es de 2 ml de una solución que contiene 10 mg/ml (6). En general, los pacientes con enfermedad avanzada, sobre todo con siembras vítreas masivas o siembras subretinianas, reciben hasta un número máximo de tres dosis coincidiendo con la administración de quimioterapia sistémica.

Todavía está por definir claramente el papel de esta técnica en el tratamiento del retinoblastoma mediante la realización de un estudio prospectivo. Además se debe tener en cuenta que es un tratamiento no exento de *toxicidad* tanto aguda (edema periorbitario, inflamación) como a largo plazo (necrosis de la grasa orbitaria, fibrosis muscular y de partes blandas y neuritis óptica). Esta toxicidad se deriva de la rapidez con la que el fármaco difunde al espacio subconjuntival y a la órbita circundante, con la consiguiente exposición de los tejidos extraoculares a altas concentraciones de citostático.

Para intentar minimizar esta toxicidad, se está investigando la administración periocular de fármacos mediante dispositivos episclerales autodegradables que posibilitarían su liberación sostenida para alcanzar concentraciones intraoculares más altas con menor toxicidad (7,8).

Eficacia y Complicaciones de la quimioterapia y ensayos clínicos, puestos en marcha por el COG

La quimioterapia sistémica, periocular o intraarterial, presentan complicaciones, que en algunos pacientes pueden llegar a ser muy graves (fig. 27).

En la *quimioterapia sistémica*, puede haber complicaciones con el puerto y mielosupresión que necesiten transfusiones y provoque neutropenias febriles. La ototoxicidad es otra de las

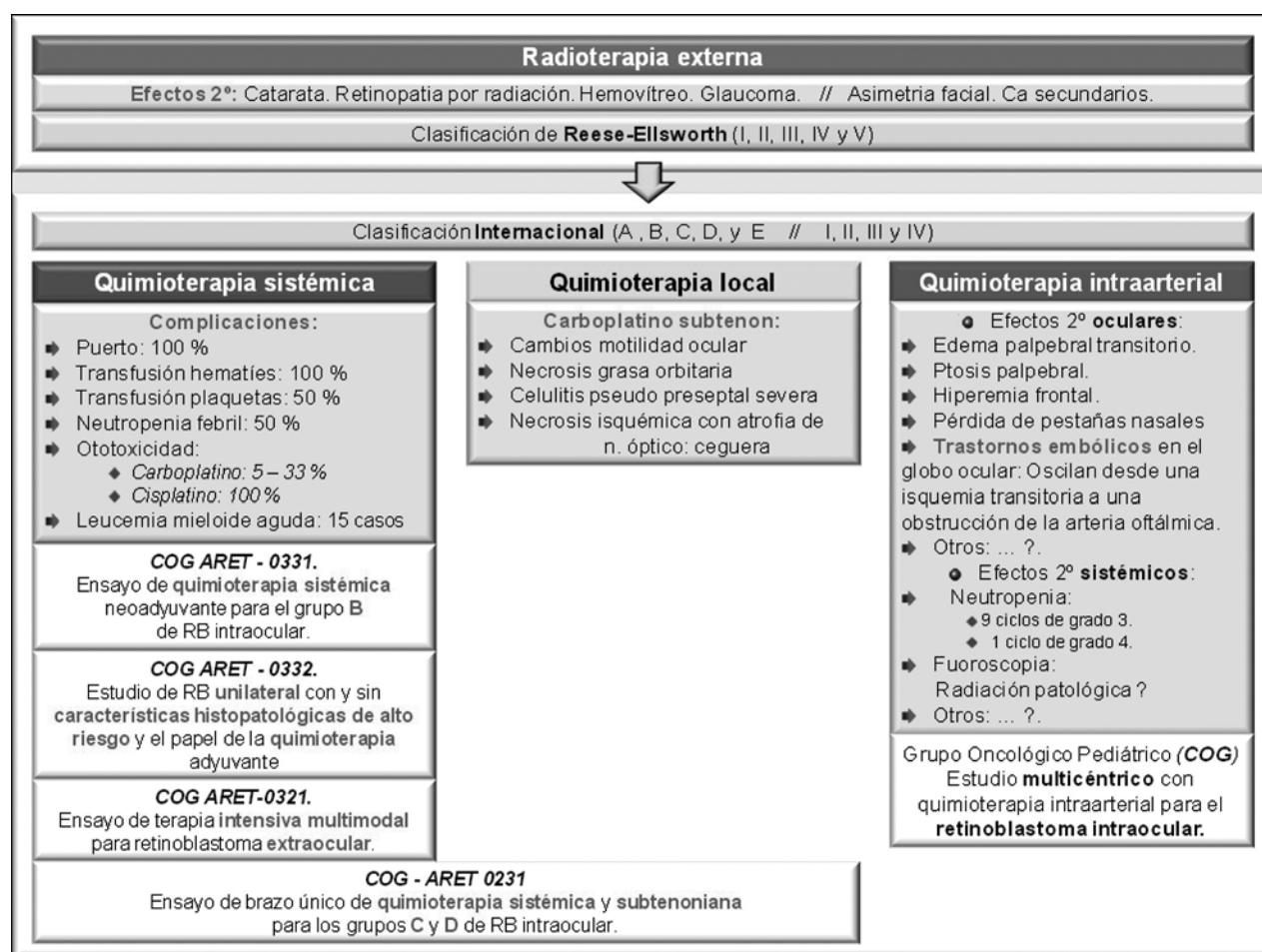


Figura 27.

complicaciones descritas y la más grave de todas sería la *leucemia mieloide aguda*.

Una de las mayores preocupaciones de la utilización de epipodofilotoxinas en los pacientes afectos con retinoblastoma es la posibilidad de desarrollar una leucemia secundaria (9).

Sin embargo, aunque el riesgo es real, la tasa de leucemia mieloide aguda secundaria al tratamiento con retinoblastoma es en realidad muy baja (10,11). En general, la aparición de leucemia secundaria al tratamiento con epipodofilotoxinas es dosis dependiente, siendo el riesgo máximo cuando se alcanzan dosis superiores a 4000 mg/m (12,13). También parece estar relacionada con el esquema terapéutico, siendo mayor cuando los fármacos se administran cada 3 ó 4 semanas, como en el caso del retinoblastoma. Como también se han descrito casos de leucemia con dosis bajas de estos fár-

macos, se recomienda valorar cuidadosamente el empleo rutinario de etopósido (14), intentando ajustar su utilización de acuerdo con el estadio tumoral y los factores de riesgo de cada paciente.

Las complicaciones del *carboplatino subtenon*, descritas previamente, son alteraciones en la motilidad ocular, necrosis de la grasa orbitaria, celulitis preseptal severa y necrosis isquémica con atrofia del nervio óptico que puede provocar ceguera.

La quimioterapia *intraarterial* puede presentar, edema palpebral transitorio, ptosis palpebral, hiperemia frontal, pérdida de pestañas nasales, trastornos embólicos en el globo ocular, neutropenia, radiación patológica por la fluoroscopia,...

Para evaluar la eficacia y las complicaciones de los distintos protocolos de tratamiento, el

Grupo de Oncología Pediátrica (Children's Oncology Group; COG), en EEUU y otros países, está llevando a cabo los siguientes estudios (figs. 27 y 28):

COG ARET-0332. Estudio de RB unilateral con y sin características histopatológicas de alto riesgo y el papel de la quimioterapia adyuvante. Multicéntrico: Chintagumpala, Chevez-Barrios, Tagle, Albert, O'Brien (fig. 29).

COG ARET-0331. Ensayo de quimioterapia sistémica neoadyuvante para el grupo B de RB intraocular. Friedman, Murphree (fig. 30).

COG ARET-0231. Ensayo de brazo único de quimioterapia sistémica y subtenoniana para los grupos C y D de RB intraocular. Villablanca, C. Shields (fig. 31).

COG ARET-0321. Ensayo de terapia intensiva multimodal para retinoblastoma extraocular. Multicéntrico: Dunkel. Abrahamson (fig. 32).

COG. Estudio multicéntrico con quimioterapia intraarterial para el retinoblastoma intraocular (fig. 33).

Quimioterapia intraarterial

La *quimioterapia intraarterial* ha irrumpido en los últimos años, como un intento para reemplazar a la quimioterapia sistémica múltiple, manteniendo una concentración elevada del fármaco sobre el tumor, pero disminuyendo la dosis sobre el paciente.

El objetivo a alcanzar, sería disminuir la gravedad de las complicaciones de la quimioterapia sistémica y el número de enucleaciones en los casos más avanzados, pero manteniendo o mejorando la supervivencia, el control del tumor y la visión (fig. 34).

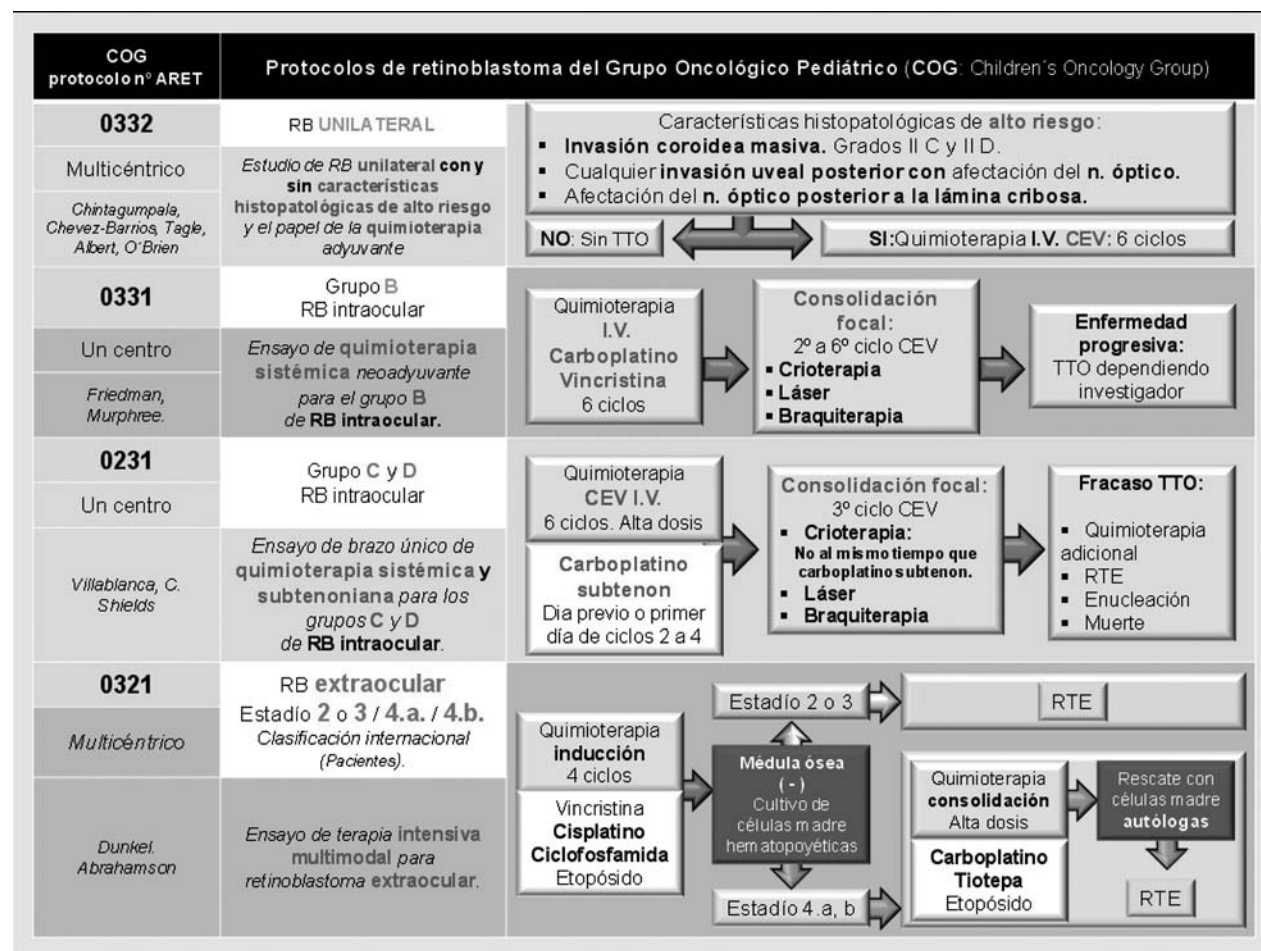


Figura 28.

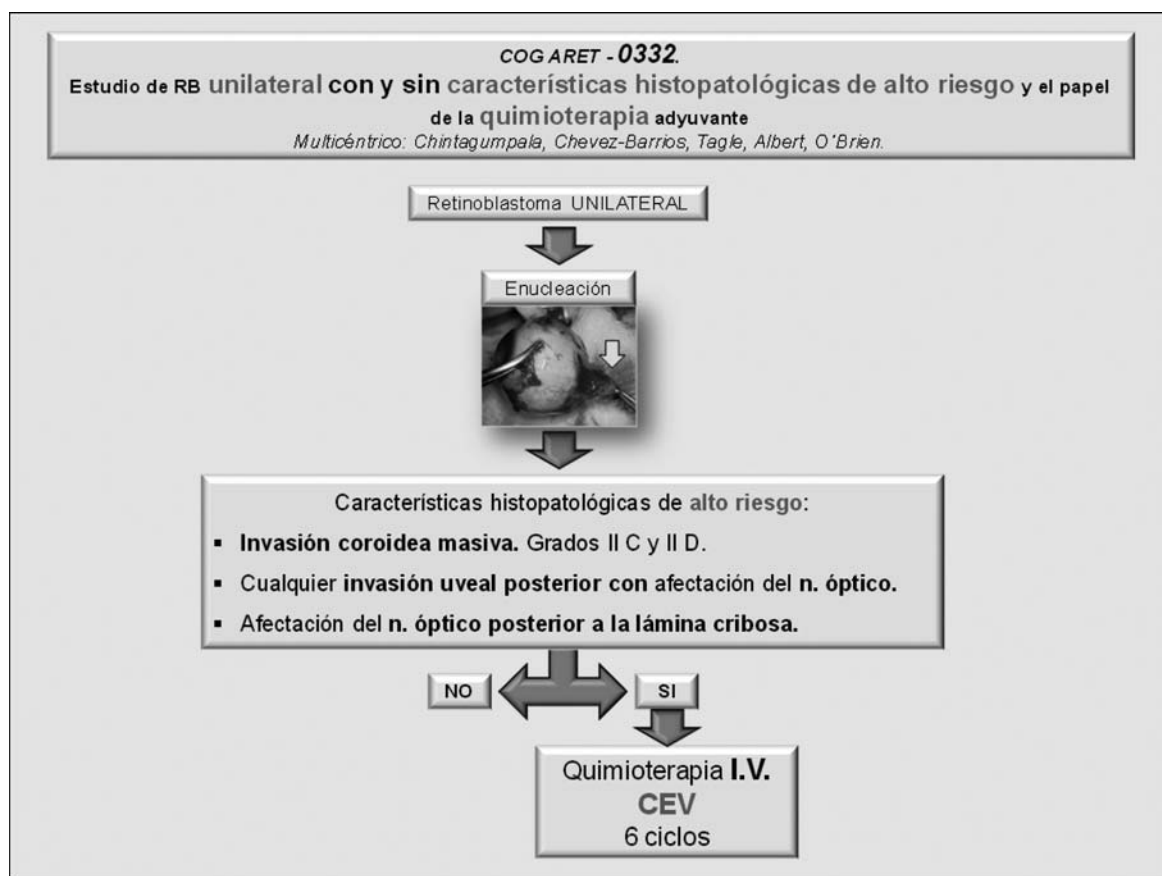


Figura 29.

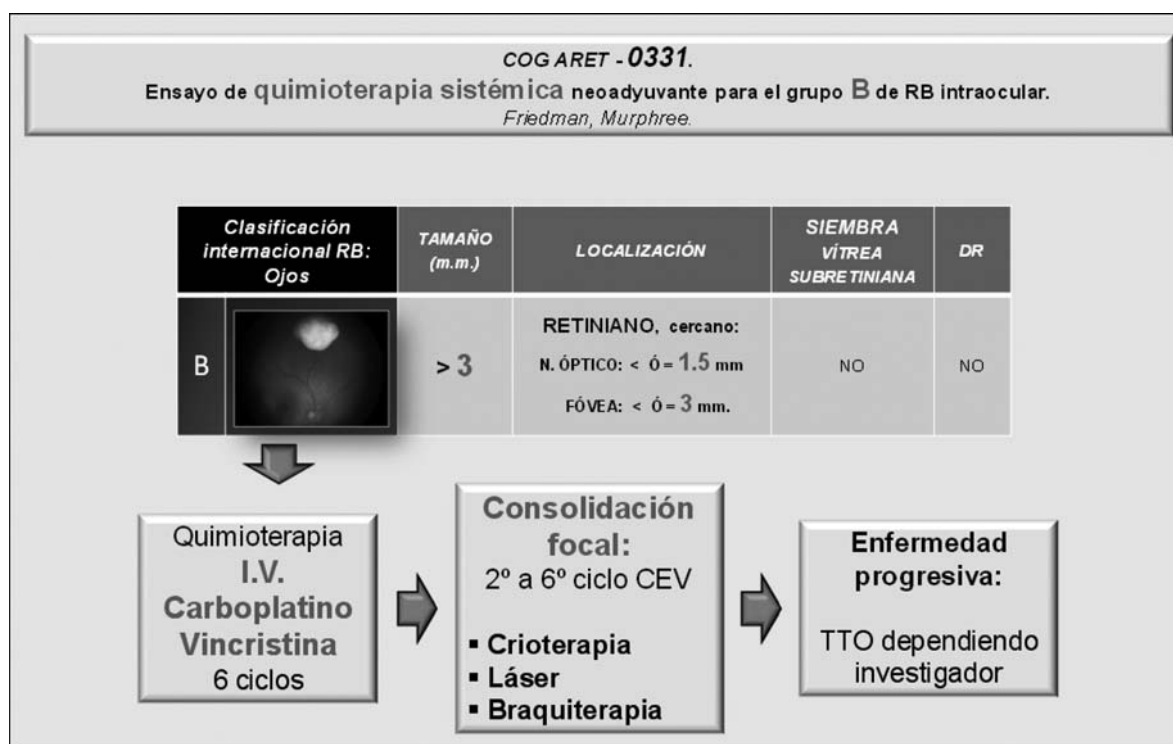


Figura 30.

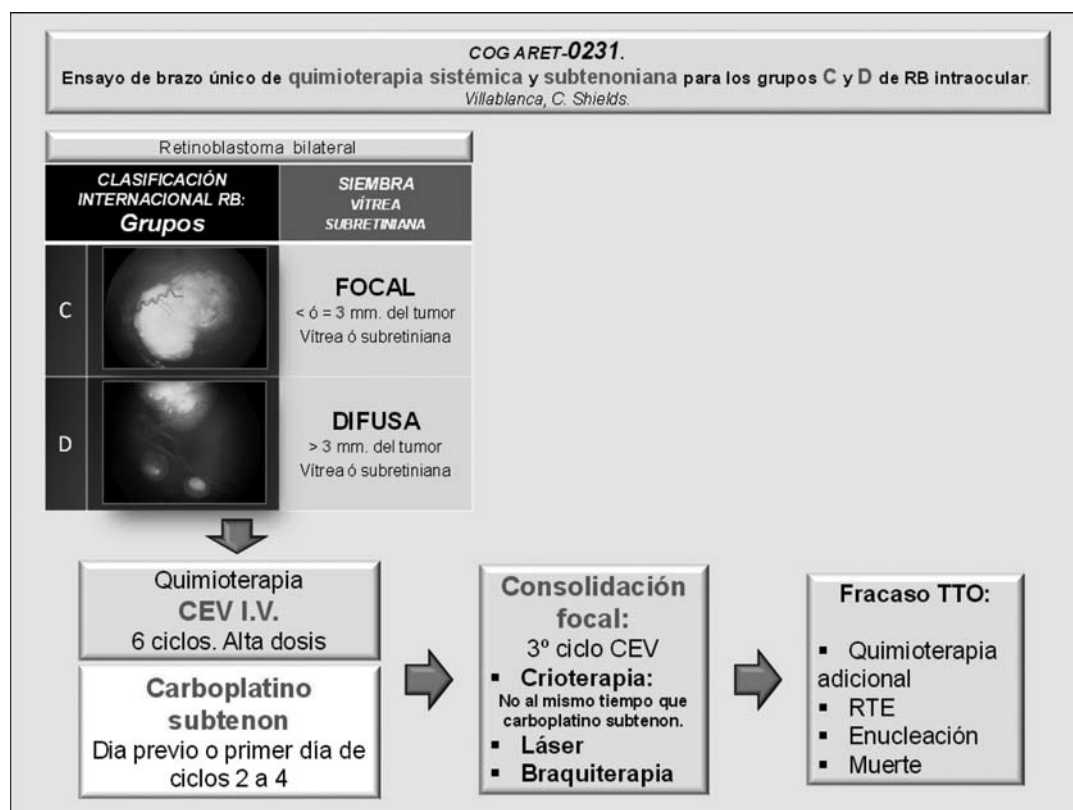


Figura 31.

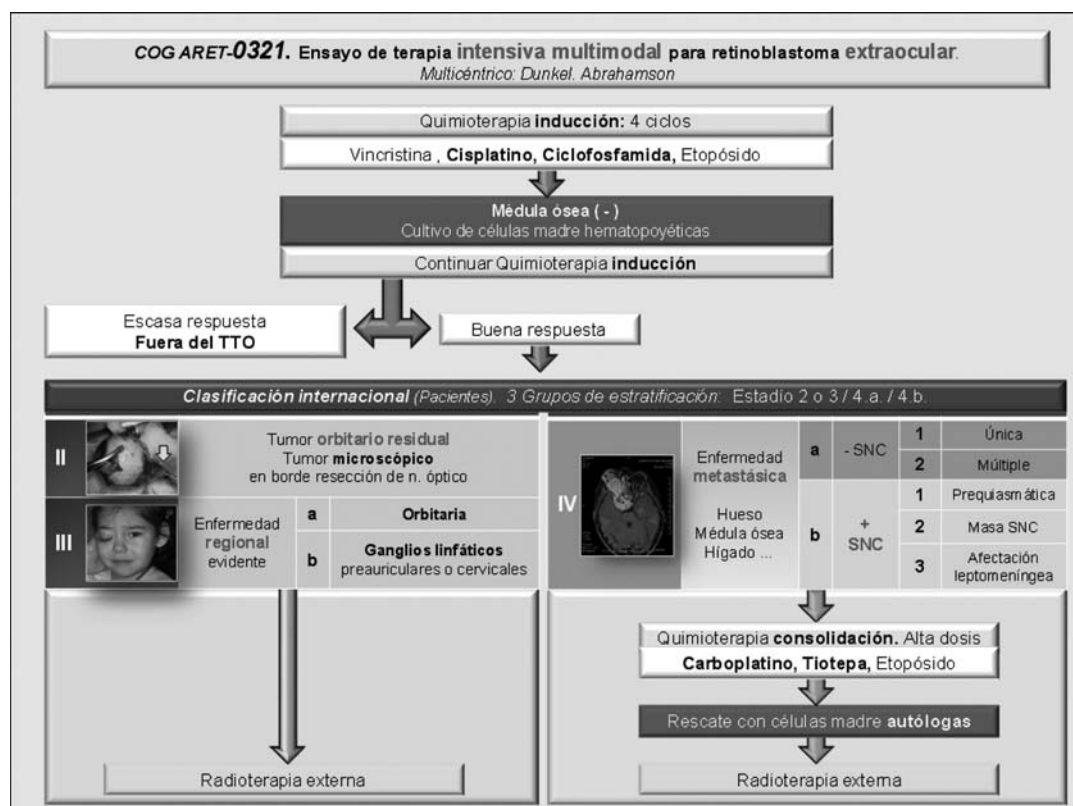


Figura 32.

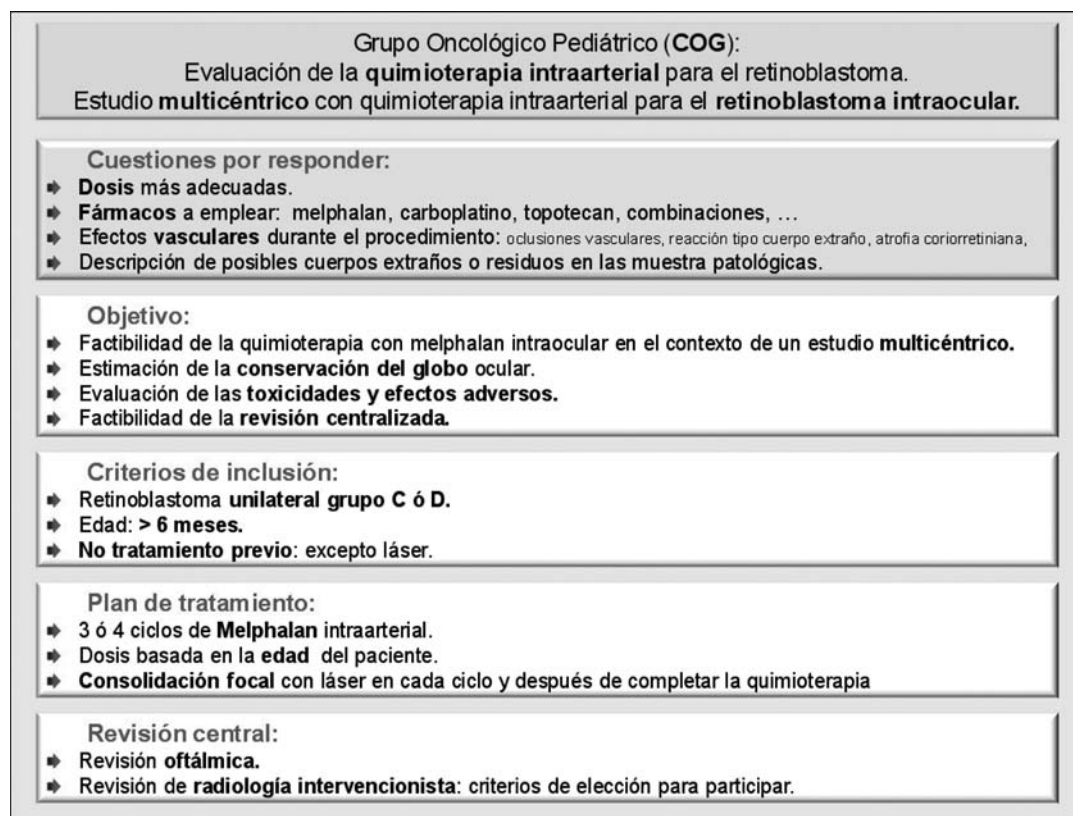


Figura 33.

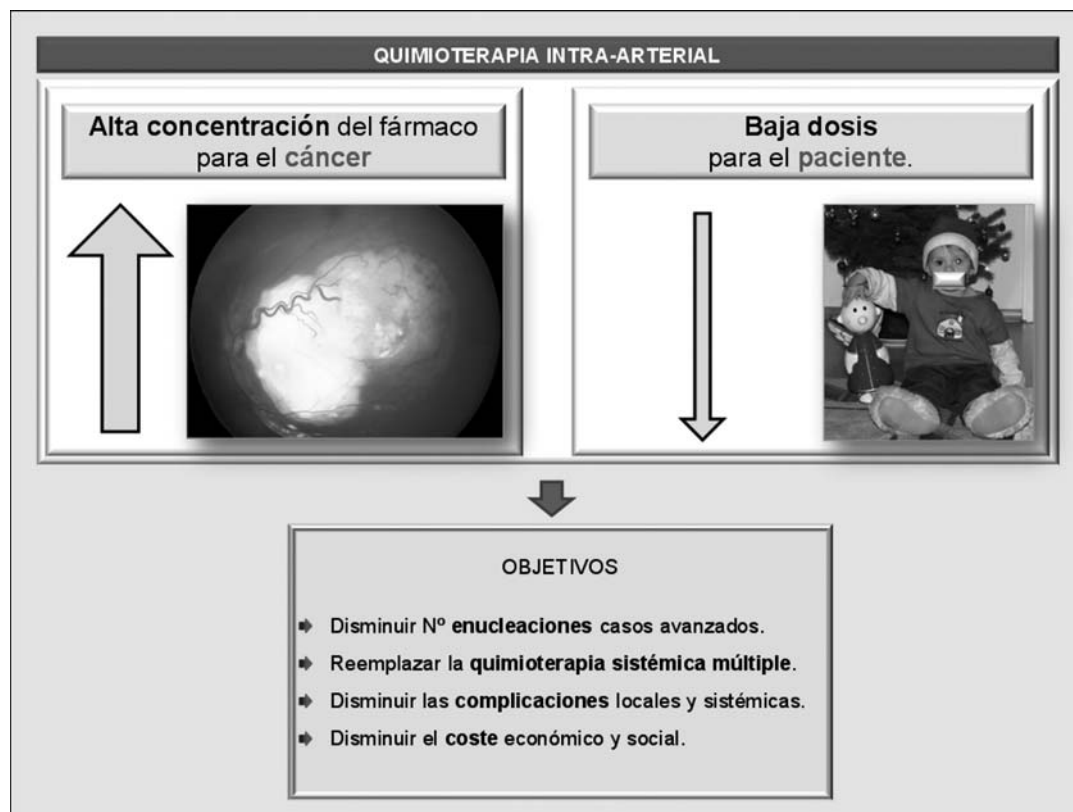


Figura 34.

La técnica consiste en canalizar la arteria oftálmica entrando por la arteria femoral (figs. 35-37).

Se han descrito dos tipos de técnicas diferentes:

Canalización no selectiva: introducción de un catéter con balón en la arteria carótida interna, inflándolo más allá de la arteria oftálmica (15-21).

Canalización selectiva: el catéter se coloca directamente en el origen de la arteria oftálmica.

La quimioterapia intra-arterial *no selectiva* de la arteria oftálmica, para el tratamiento del retinoblastoma, fue introducida en Japón, por Kaneko y colaboradores hace más de 20 años (figs. 38-41). En el año 2004 (21), publicaron una serie muy amplia de 187 pacientes, con un total de 563 cateterizaciones (97% de éxito en el procedimiento). Se habían asociado otros tratamientos como la hipertermia, radioterapia externa o inyección intravítrea de melfalán.

En el estudio, no describieron *complicaciones* relacionadas con la canalización, aunque comentaron que la *bradicardia* era importante durante la monitorización de la anestesia.

Y concluyeron que el tratamiento era *efectivo* para el tratamiento del retinoblastoma intra-ocular, pero *no proporcionaban datos específicos sobre las complicaciones oculares, el control tumoral, tratamientos asociados o resultados visuales*.

A pesar de que han transcurrido más de 20 años desde el comienzo de los primeros tratamientos, *no se han publicado los resultados* del control del tumor a *largo plazo* empleando esta modalidad de tratamiento aislada, ni las complicaciones del mismo. Estos datos, hubiesen sido de gran utilidad y ánimo para apoyar el uso de la quimioterapia intraarterial selectiva de la arteria oftálmica, y nos pudieran haber orienta-

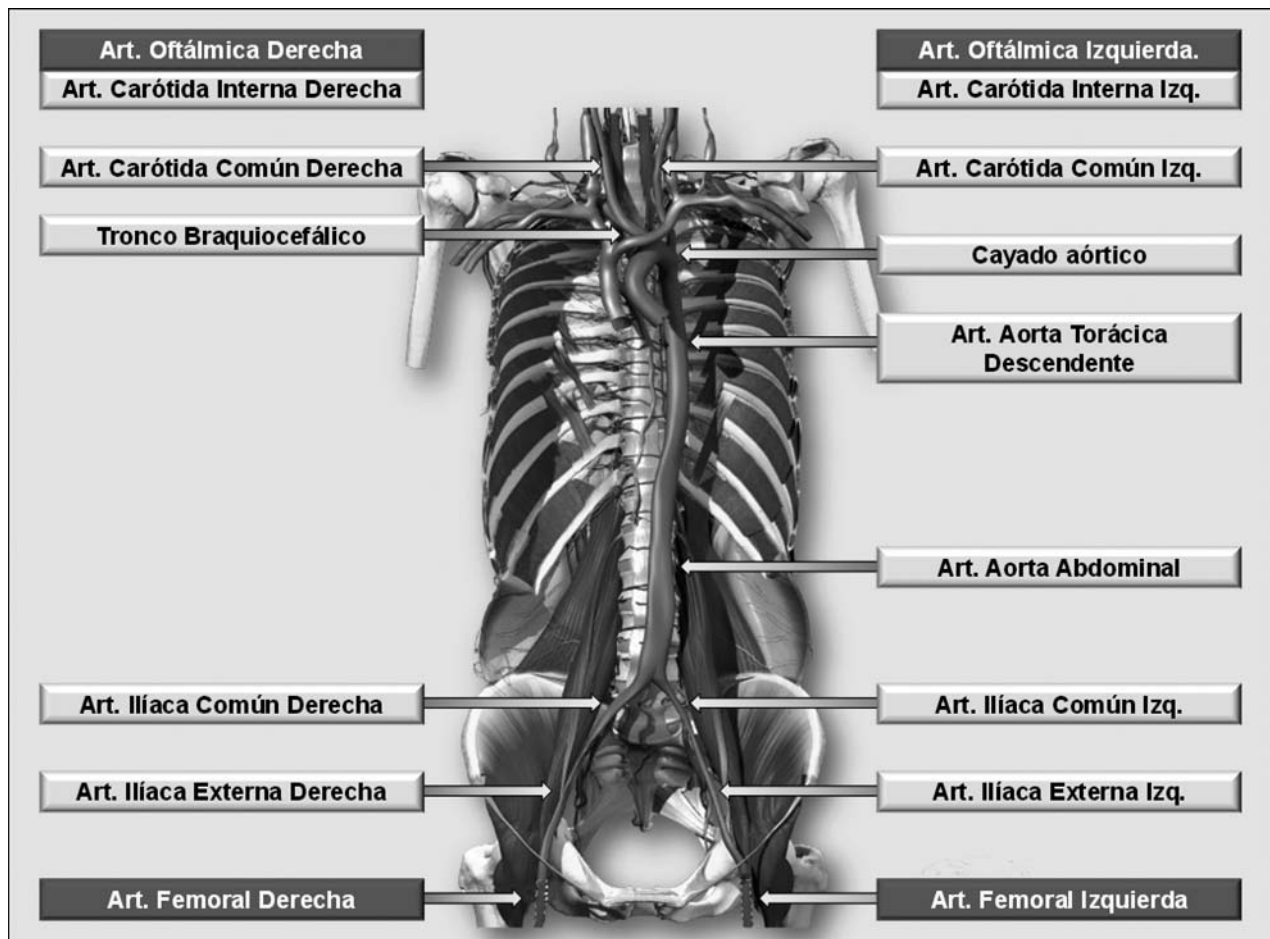


Figura 35.

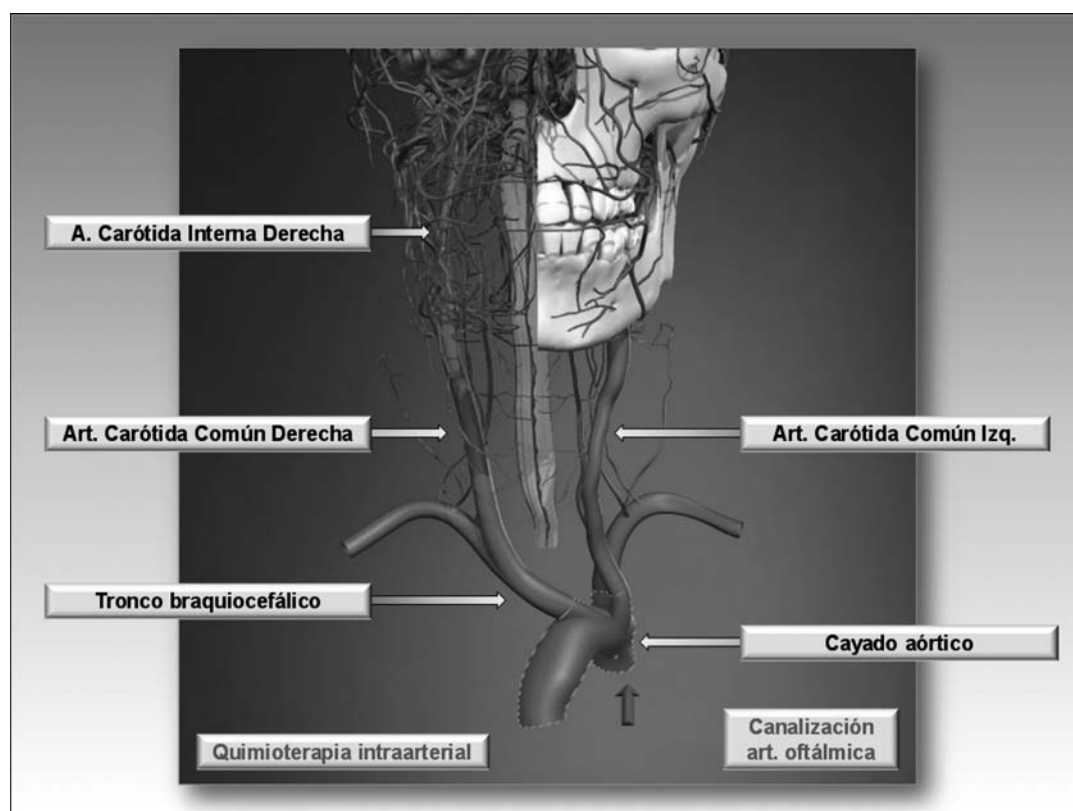


Figura 36.

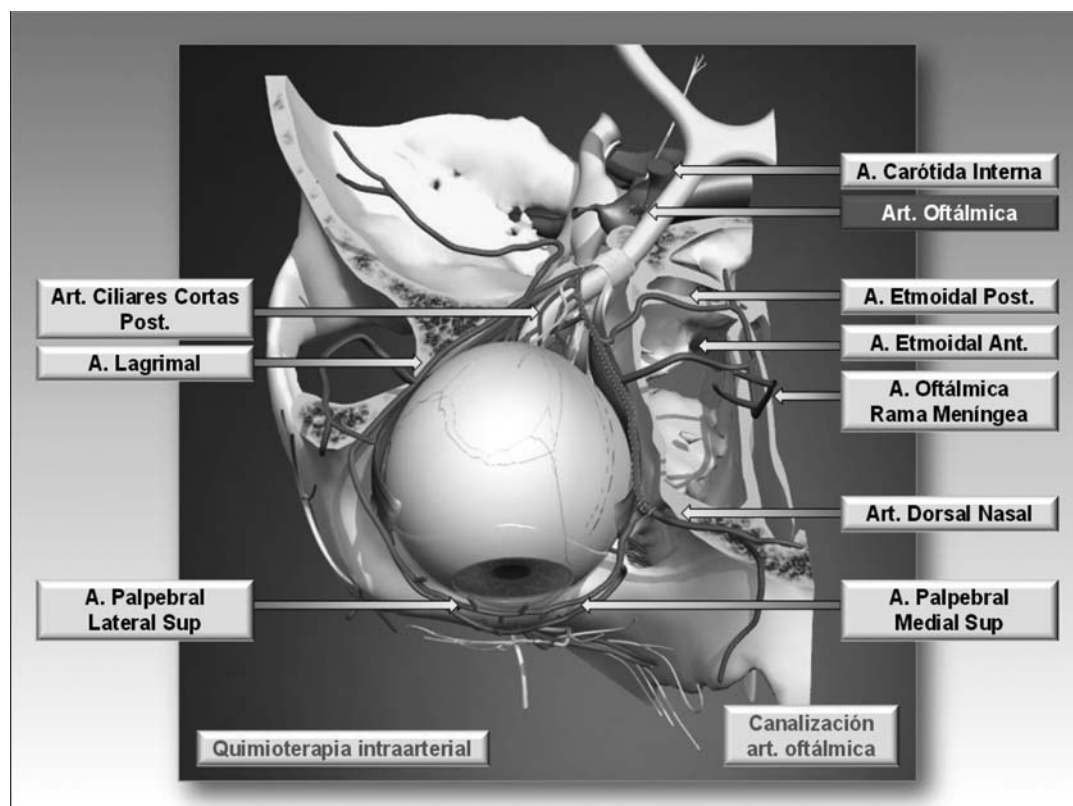


Figura 37.

QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL no selectiva
Japón: > 900 infusiones (oclusión de la carótida interna)

TÉCNICA:
 ➤ Punción arteria femoral.
 ➤ Catéter con balón en la carótida interna
 ➤ e inflarlo para ocluir al carótida interna más allá del orificio de la arteria oftálmica,
 ➤ permitiendo la perfusión en la arteria carótida cervical interna,
 ➤ irrigando el ojo **selectivamente (?)**, sin afectar al cerebro.



Suzuki S, Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. Int J Clin Oncol. 2004 Feb;9(1):1-6.

Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. Int J Clin Oncol. 2004 Apr;9(2):69-73.

Kaneko A. Japanese contributions to ocular oncology. Int J Clin Oncol 1999; 4: 321-326.

Figura 38.

QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL: Arteria oftálmica no selectiva
Japón: > 900 infusiones (oclusión de la carótida interna)

Inomata M, Kaneko A.
 Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay .
Jpn J Cancer Res 1987; 78: 858-68.

➤ El Melfalán era el fármaco **más efectivo** contra el retinoblastoma comparado con otros 11 fármacos anticancerosos, en un ensayo in vitro.

Kaneko A, Ise T, Aohira M, et al.
 Chemo-thermotherapy was successful in two cases of recurrences of intraocular retinoblastoma after irradiation.
Jpn J Ophthalmol Clin ophthalmol. 1990;44: 289-292.

Kaneko A.
 Japanese contributions to ocular oncology.
Int J Clin Oncol. 1999; 4: 321-326.

6 pacientes con retinoblastoma tratado con radioterapia: recurrencia.

➤ TTO: **Melfalán (40mg)** en carótida interna + **hipertermia**.
 ➤ 2 pacientes se curaron.
 ➤ **Complicaciones:** Toxicidad severa de la médula ósea y pérdida del pelo.

Para disminuir la toxicidad sistémica emplearon un **catéter con balón en la carótida interna** inyectando **melfalán (5-10 mg/m2)**:

➤ Entre **1989 y 1999: 176 pacientes (551 cateterizaciones)** con un excelente **éxito** de la técnica.

➤ Describieron como efecto 2º el **vómito** y **no observaron supresión de la médula ósea ni daño cerebral**, aunque no definen la manera de comprobarlo).

➤ Pero **no hay datos del control del tumor ó de las complicaciones específicas** de la técnica.

Figura 39.

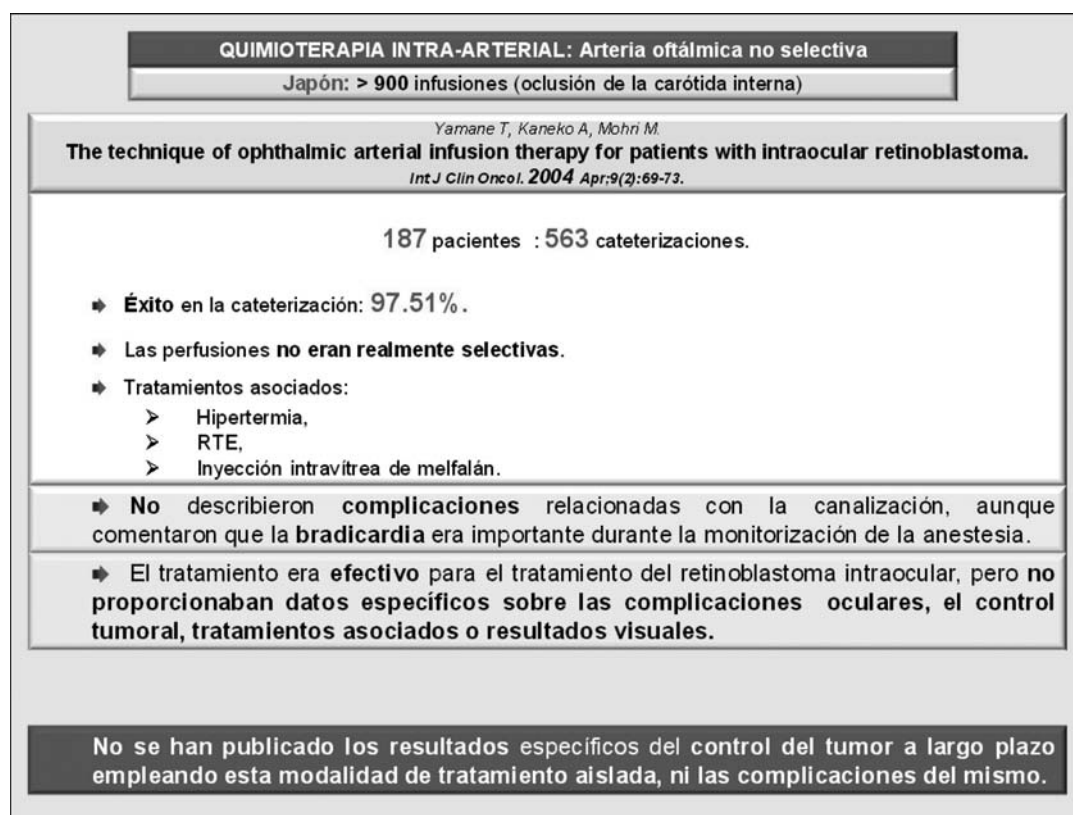


Figura 40.

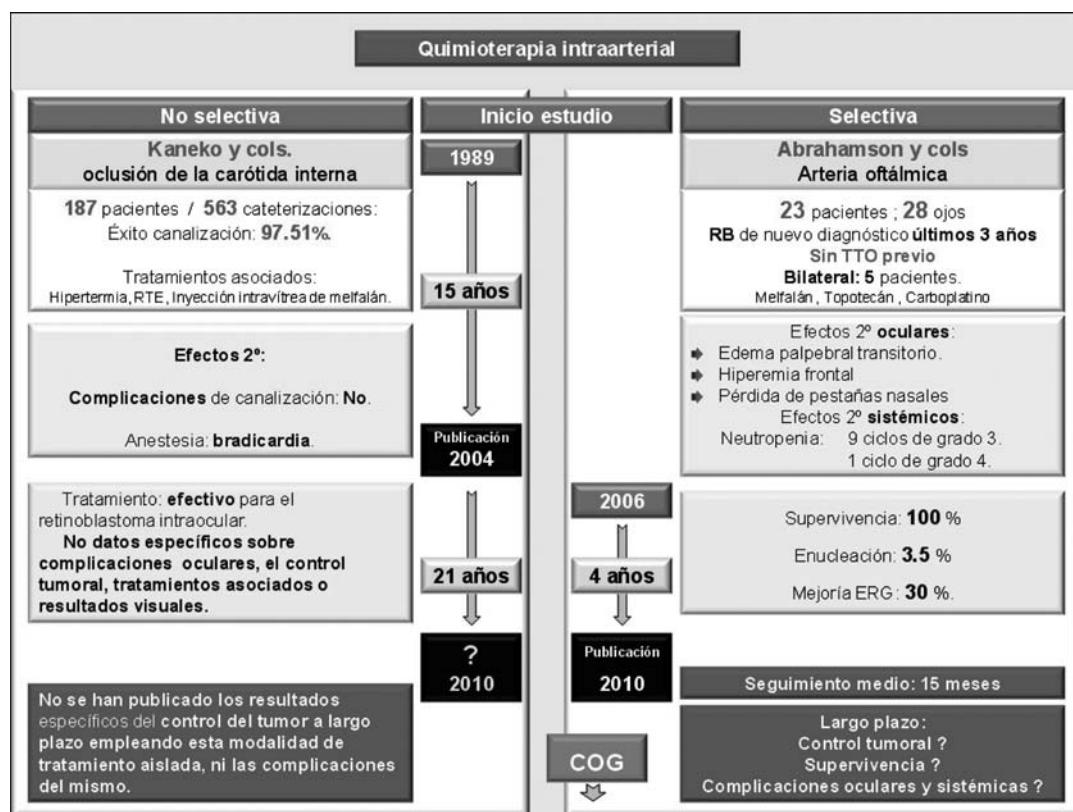


Figura 41.

do sobre la eficacia de un tratamiento más localizado frente al tratamiento sistémico.

La quimioterapia *selectiva* fue preconizada por Abrahamson y colaboradores en 2006, publicando en 2008 y 2009, los resultados iniciales del Estudio en *fase I/II* de quimioterapia intraarterial directa (*arteria oftálmica*) con *melfalán* para tratar el retinoblastoma intraocular (22,23).

Describe la técnica (fig. 42) y aporta los primeros resultados satisfactorios, sobre un total de 10 pacientes con retinoblastoma avanzado, algunos de ellos con tratamiento previo y un período de seguimiento medio muy corto, de 8 meses (figs. 43-44).

Posteriormente, en 2010, publica los resultados de un ensayo clínico prospectivo, sobre un total de 23 pacientes (28 ojos), con retinoblastoma de nuevo diagnóstico, sin tratamiento previo (24). La mayoría de los ojos tenían un estadio V de la clasificación de Reese-Ellsworth (25 de 28). El seguimiento medio era de 15 meses y 5 pacientes eran bilaterales. El fármaco empleado era melfalán aislado, o asociado a otros fármacos dependiendo de la gravedad del caso.

Los resultados eran excelentes: la supervivencia era del 100%, en 1 caso (3,5%) hubo que enuclear por enfermedad progresiva y el ERG mejoró en 8 casos (30%). Los efectos

secundarios oculares eran edema palpebral, hiperemia frontal y pérdida de pestañas nasales). No se observaron efectos secundarios sistémicos, salvo neutropenia.

Por tanto, concluía que el procedimiento era más rápido, mejor, más cómodo para el niño y su familia, más barato y más seguro a corto plazo (fig. 45).

También han publicado el uso de la quimioterapia selectiva, canalizando ambas arterias oftálmicas, en los pacientes con retinoblastoma bilateral (25).

El mismo grupo, ha descrito la aparición de una placa eritematosa (16%) en el área cutánea irrigada por la arteria palpebral medial y supratroclear que se blanquea con la presión y la pérdida de las pestañas nasales (26). Estos cambios desaparecen espontáneamente al suspender el tratamiento.

La incógnita seguía siendo, conocer los resultados a largo plazo de este tratamiento, que se empezó a utilizar hace tan sólo 4 años y que en el último estudio tenía un seguimiento de 3 a 37 meses (media de 15).

Shields y cols., hacen un análisis detallado de los tratamientos actuales del retinoblastoma (28), describiendo algunas de las dudas que plantea el tratamiento con quimioterapia intraarterial (29) (fig. 47). Sin embargo, también

QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL : Técnica

- **Punción femoral:** Catéter 4 French (1.3 mm). Anticoagulación heparina.
- **Art. Carótida interna ipsilateral.** Arteriograma. Fluoroscopia.
- **Cateterización arteria oftálmica:**
Microcatéter dirigido por flujo (1.2 ó 1.5 French; 0.4 ó 0.5 mm) ó por una guía Excelsior SL 10 (1.7 F; 0.57 mm).
Arteriograma selectivo: verificación art. oftálmica irriga todo el semicírculo vascular.
- **Dosis.** 1/10 de dosis sistémica. En función del tamaño del ojo y situación clínica.
- **Perfusión:** 30 min.
- **Control cada 3 semanas:** A.V., pupila, MOE, RetCam, Ecografía y ERG. Evaluación sistémica.

Figura 42.

Quimioterapia superselectiva de la arteria oftálmica como tratamiento primario del retinoblastoma (quimiocirugía). <i>Abramson y cols. Ophthalmology. Agosto 2010.</i>			Estudio en fase I/II de quimioterapia intraarterial directa (arteria oftálmica) con melfalán para tratar el retinoblastoma intraocular. Resultados iniciales. <i>Abramson y cols. Ophthalmology. 2008</i>		
23 pacientes 28 ojos		RB de nuevo diagnóstico últimos 3 años Sin TTO previo		10 pacientes : RB avanzado . Algunos TTO previo : TTT, BQ ó RTE.	
Ensayo clínico		prospectivo, en un solo centro.			
Clasificación de Reese-Ellsworth		V	25 ojos (4 Va; 21 Vb)		V (1 Va; 9 Vb) con indicación de enucleación.
		IV	1 ojo		
		III	1 ojo		
		II	1 ojo		
Edad		3 – 88 meses (media, 22; mediana,11). ✦ < 12 meses: 12 pacientes. ✦ < 6 meses: 6 pacientes.			
Seguimiento:		3 – 37 meses (media, 15; mediana, 14).		Seguimiento medio: 8.8 meses; mediana 7.5	
TTO Unilateral: 18 pacientes.		Bilateral: 5 pacientes.		Todos: TTO unilateral	
Canalización		1 ó ambas arterias oftálmicas; 75 infusiones (1 – 6 ; media, 3.2)		9 niños (27 veces). Nº Ttos: 2 – 6. No: 1 caso (art. oftálmica que proviene art. meníngea media).	
Quimioterapia		Melfalán:	12.	Melfalán: 7.	
		Melfalán + Topotecán :	7.		
		Melfalán + Topotecán + Carboplatino :	3.		
		Melfalán + Carboplatino :	1.	Melfalán + Carboplatino : 2.	

Figura 43.

Quimioterapia superselectiva de la arteria oftálmica como tratamiento primario del retinoblastoma (quimiocirugía). <i>Abramson y cols. Ophthalmology. Agosto 2010.</i>		Estudio en fase I/II de quimioterapia intraarterial directa (arteria oftálmica) con melfalán para tratar el retinoblastoma intraocular. Resultados iniciales. <i>Abramson y cols. Ophthalmology. 2008</i>	
23 pacientes 28 ojos	RB de nuevo diagnóstico últimos 3 años. Sin TTO previo	10 pacientes : 9 casos (1 no canalizado) RB avanzado . Algunos TTO previo	
Supervivencia:	100%	100%	
Enucleación	1 (3.5%) de 28 ojos (enfermedad progresiva).	2 ojos (22%) de 9	
Kaplan Meier:	Sin enucleación: 12 meses (100%) 2 años (89%)		
ERG	8 casos (30%): mejor , 1 caso empeoró.	Doc Ophthalmol. 2009 Aug;119(1):13-22. 2 ojos (22%) mejoraron	
Efectos 2º oculares:	✦Edema palpebral transitorio. ✦Hiperemia frontal ✦Pérdida de pestañas nasales	✦ 3 ojos: edema conjuntival y de párpados : resolución sin tratamiento. ✦ 1 ojo (radioterapia previa): Isquemia retiniana . ✦ 1 ojo: (braquiterapia posterior) retinopatía similar a la retinopatía post-radiación.	
Efectos 2º sistémicos	NO: ✦ Fallecimientos ✦ Transfusiones. ✦ Neutropenia febril. Neutropenia: 9 ciclos de grado 3. 1 ciclo de grado 4. ✦ No complicaciones punción art. femoral. ✦ No hospitalizaciones.	NO 1 paciente neutropenia grado 3	

Figura 44.

QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIA OFTÁLMICA		
COMPLICACIONES	I.V.	I.A.
Puerto	100 %	0 %
Transfusión hemáties	100 %	0 %
Transfusión plaquetas	50 %	0 %
Neutropenia febril	50 %	0 %
Hospitalización	100 %	0 %
Infertilidad	???	Menos ?
Leucemia mieloide aguda	16 niños	?

Abramson 2008

- Más rápido.
- Mejor.
- Más seguro a corto y largo plazo ?
- Más cómodo para el niño y su familia.
- Más barato.



Figura 45.

está llevando a cabo un estudio piloto en retinoblastoma recidivante tras quimiorreducción sistémica o retinoblastoma unilateral en donde la familia prefería evitar la quimioterapia sisté-

mica y la enucleación. Ha incluido 11 casos con 3 canalizaciones de Melphalan, en tratamiento único (cuando ha sido posible) para no confundir los resultados.

En el 100% de los casos hubo regresión tumoral al final del primer ciclo, con desaparición del D.R. y regresión de las siembras vítreas y subretinianas. Las complicaciones que presentaron fueron: recurrencia de la siembra vítrea (1 caso 9%), hemorragia vítrea crónica (1 caso 9%), regresión de la siembra vítrea incompleta: 2 casos (18%). Los efectos secundarios oculares: fueron edema palpebral ipsilateral, ptosis palpebral, y trastornos embólicos en el globo ocular que oscilan desde una isquemia transitoria a una obstrucción de la arteria oftálmica. Como complicación sistémica, presentaron pancitopenia, que no requirió transfusión.

Concluían que los *resultados preliminares* parecen *favorables*, pero que es necesario conocer los resultados del control a largo plazo y las complicaciones para valorar la verdadera utilidad y seguridad de la técnica.

QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL: Arteria oftálmica selectiva	
Shields CL, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: the beginning of a long journey. Clin Experiment Ophthalmol. 2010 Aug;38(6):638-43.	
Estudio piloto	
➤ Retinoblastoma recidivante tras quimiorreducción sistémica ó retinoblastoma unilateral en donde la familia prefería evitar la quimioterapia sistémica y la enucleación.	
➤ 11 casos: Últimos 18 meses.	
➤ Melphalan (Dosis media: 5 mg). 3 canalizaciones. Tratamiento único (cuando ha sido posible) para no confundir los resultados.	
➤ 100%: Regresión tumoral al final del primer ciclo, con desaparición del D.R. y regresión de las siembras vítreas y subretinianas.	
Complicaciones:	
➤ Recurrencia de la siembra vítrea:	1 caso (9 %)
➤ Hemorragia vítrea crónica:	1 caso (9 %)
➤ Regresión de la siembra vítrea incompleta:	2 casos (18 %)
➤ Necesidad de enucleación ó RTE para resolver las complicaciones.	
Efectos 2º oculares:	
➤ Edema palpebral ipsilateral.	
➤ Ptosis palpebral.	
➤ Trastornos embólicos en el globo ocular: Oscilan desde una isquemia transitoria a una obstrucción de la arteria oftálmica.	
➤ Efectos 2º sistémicos: pancitopenia; ninguna requirió transfusión.	
➤ Los resultados preliminares parecen favorables , pero es necesario conocer los resultados del control a largo plazo y las complicaciones.	

Figura 46.

Congreso de la Sociedad Internacional de Oncología Ocular. Cambridge (Inglaterra). Septiembre de 2009. 11 presentaciones de EEUU, Asia y Europa. Quimioterapia intraarterial en el retinoblastoma con resultados a corto plazo y las complicaciones.
Shields CL, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: the beginning of a long journey. Clin Experiment Ophthalmol. 2010 Aug;38(6):638-43. La mayoría mostraron resultados preliminares favorables con una regresión drástica del tumor, pero sin datos sobre el control a largo plazo.
Dunkel I, Gobin YP, Salvaggio K et al. Systemic (nonocular) toxicity associated with intra-arterial melphalan chemotherapy. International Society of Ocular Oncology Meeting; 8-12 Sep 2009, Cambridge, England. 38 pacientes: 26% Neutropenia grado 3 ó 4; ninguno necesitó transfusión.
Mahajan A, Schelingerhout D, Woo SY, Gombos D. Evaluation of the radiation exposure of angiography for intraarterial chemotherapy administration for retinoblastoma. International Society of Ocular Oncology Meeting; 8-12 Sep 2009, Cambridge, England. ➤ Toxicidad de la radiación durante la fluoroscopia: Las dosis acumuladas con 3 ciclos de quimioterapia intraarterial son de 150 mGy (piel), 120 mGy (hueso), 75 mGy (cerebro), 150 mGy (ojo), 150 mGy (cristalino) y 5 mGy (tiroides). ➤ La dosis va a depender de la técnica de angiografía empleada y del tiempo de exposición a la misma, que debe ser minimizado, para disminuir el riesgo de cáncer; este puede incrementarse hasta en un 1% con estas dosis, y quizás más en los niños con retinoblastoma.
Vijayakrishnan R, Shields CL, Ramasubramanian A et al. Radiation toxicity during intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma – Should we be concerned? Arch Ophthalmol 2010; in press. ➤ Dosis de radiación de la fluoroscopia en gónadas, tórax, abdomen y cerebro: dentro de los límites. ➤ Dosis estimada para el cristalino con 3 cateterizaciones puede ser cataratógena.

Figura 47.

BB QUIMIOTERAPIA SUPERSELECTIVA DE LA ARTERIA OFTÁLMICA. Marr B, Gobin PY, Dunkel IJ, Brodie SE, Abramson DH. Spontaneously Resolving Periocular Erythema and Ciliary Madarosis Following Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. Middle East Afr J Ophthalmol. 2010 Jul;17(3):207-9. Shields CL, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: the beginning of a long journey. Clin Experiment Ophthalmol. 2010 Aug;38(6):638-43. Abramson DH. Super selective ophthalmic artery delivery of chemotherapy for intraocular retinoblastoma: 'chemosurgery' the first Stallard lecture. Br J Ophthalmol. 2010 Apr;94(4):396-9. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). Ophthalmology. 2010 Aug;117(8):1623-9. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. Curr Opin Ophthalmol. 2010 May;21(3):203-12. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Bilateral superselective ophthalmic artery chemotherapy for bilateral retinoblastoma: tandem therapy. Arch Ophthalmol. 2010 Mar;128(3):370-2. Shields CL, Ramasubramanian A, Rosenwasser R, Shields JA. Superselective catheterization of the ophthalmic artery for intraarterial chemotherapy for retinoblastoma. Retina. 2009 Sep;29(8):1207-9. Brodie SE, Pierre Gobin Y, Dunkel IJ, Kim JW, Abramson DH. Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemotherapy infusion for retinoblastoma. Doc Ophthalmol. 2009 Aug;119(1):13-22. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. Ophthalmology. 2008 Aug;115(8):1398-404, 1404.e1.
--

Debido al enorme interés suscitado por esta técnica, en el *Congreso de la Sociedad Internacional de Oncología Ocular*, celebrado en Cambridge (Inglaterra), en septiembre de 2009, se presentaron 11 trabajos (fig. 48).

La mayoría mostraron resultados preliminares favorables con una regresión drástica del tumor, pero sin datos sobre el control a largo plazo.

En uno de ellos, se advertía sobre la toxicidad de la radiación durante la fluoroscopia: la dosis va a depender de la técnica de angiografía empleada y del tiempo de exposición a la misma, que debe reducirse, para disminuir el riesgo de cáncer; este puede incrementarse hasta en un 1% con estas dosis, y quizás más en los niños con retinoblastoma.

El *retinoblastoma trilateral*, también es una gran preocupación, debido a que su incidencia

ha disminuido desde el cambio del uso masivo de la radioterapia externa a la quimioterapia sistémica asociada a los tratamientos locales. Shields y cols. (30) evaluaron si la quimioterapia intravenosa en el retinoblastoma reducía el riesgo de tumor neuroblástico intracraneal en 214 niños, durante 54 meses. (142 casos con quimiorreducción VEC, sin retinoblastoma trilateral; 72 casos sin ella con 1 retinoblastoma trilateral). Concluían que la quimiorreducción protegería contra el tumor neuroblástico intracraneal, lo que es especialmente importante en los retinoblastomas bilaterales o familiares, donde el riesgo de tumor cerebral es mucho mayor. No sabemos la repercusión a largo plazo, que puede tener el uso generalizado de quimioterapia intraarterial sobre esta patología tan severa.

Por último, como ya hemos comentado con anterioridad, el COG, ha iniciado un estudio

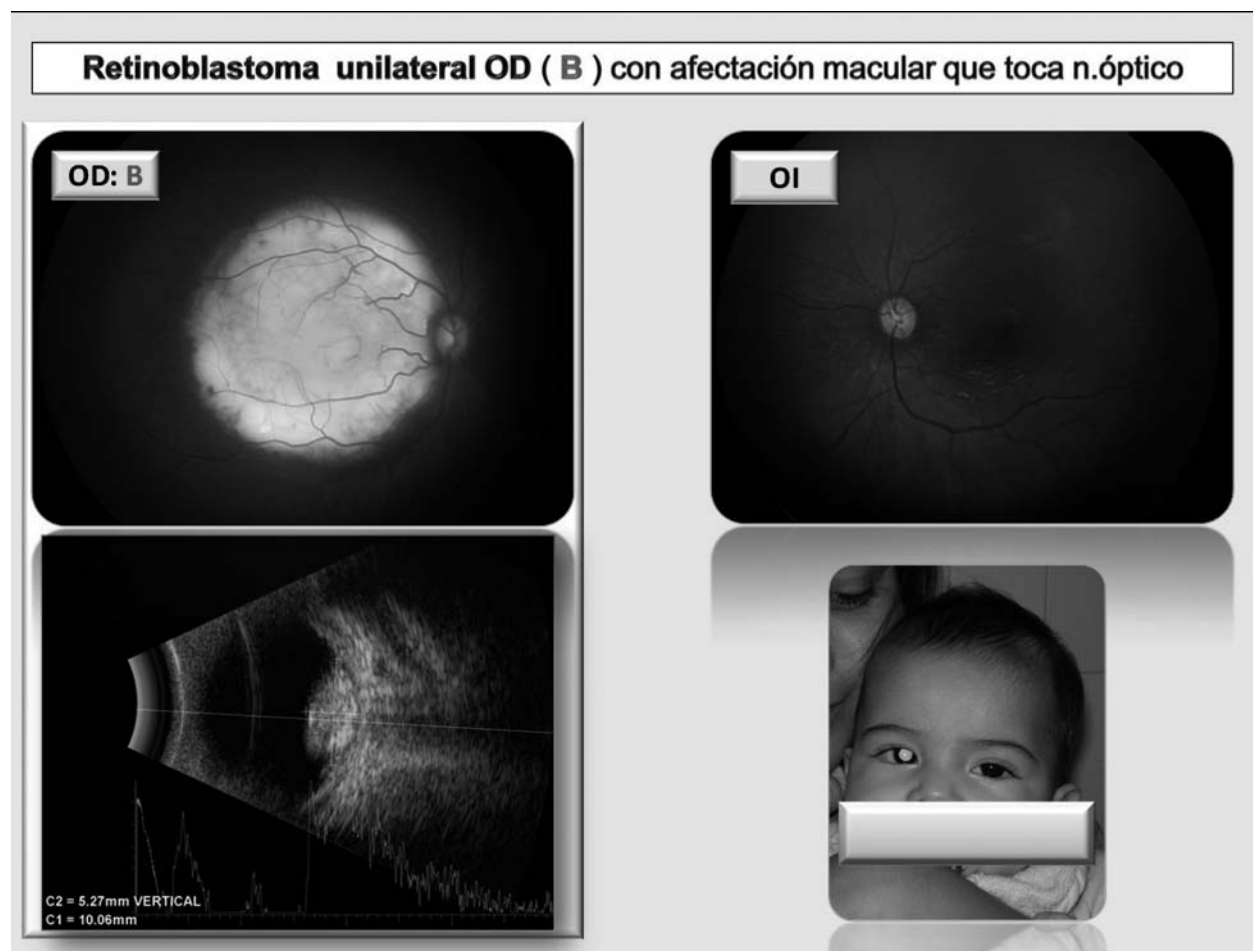


Figura 48.

multicéntrico para evaluar la quimioterapia intraarterial en el retinoblastoma intraocular unilateral grupos C o D, con edad superior a los 6 meses, sin tratamiento previo (fig. 33).

Todos estos estudios y los que están en curso, nos ayudarán a calibrar objetivamente, la eficacia real a corto y largo plazo, en una patología infantil, en donde los cambios deben realizarse si suponen una mejora de la calidad de vida de los pacientes. Sin duda, es un reto importante, que debe plantearse siempre, en el contexto de un ensayo clínico perfectamente protocolizado y con disponibilidad de los medios técnicos y humanos más cualificados.

Casos clínicos

Retinoblastomas unilaterales

Caso 1. Niña que debuta con leucocoria a los dos meses y medio de vida que evidenciaba un retinoblastoma *unilateral* del OD, estadio *B* que afecta al polo posterior entre ambas arca-

das temporales, incluyendo toda la mácula y abrazando el nervio óptico temporal. En el momento del diagnóstico, por ecografía media, 10 mm de base por 5 mm de altura (fig. 48).

Se instauró quimioterapia sistémica con dos fármacos (Carboplatino y Vincristina: 4 ciclos), obteniéndose un patrón de regresión tipo II (lesión completamente calcificada), que se aleja casi 1 diámetro papilar del n. óptico. La consolidación se hizo con termoterapia con el objetivo de disminuir las recurrencias (fig. 49).

Caso 2. Niña de 8 meses con Retinoblastoma unilateral del OD (Estadio E), con tumoración intraocular nasal que oculta por completo el nervio óptico (retinografía con microscopio) y con siembras vítreas y subretinianas difusas (a más de 3 mm). Se asocia, a un desprendimiento de retina casi total (fig. 50).

En ecografía (fig. 51), el tumor medía 17 mm de base, por 9 mm de altura y se visualizaban las calcificaciones intratumorales. Se planteó a los padres la posibilidad de enucleación, pero se negaron, prefiriendo intentar un tratamiento conservador. Por tanto, se inició qui-

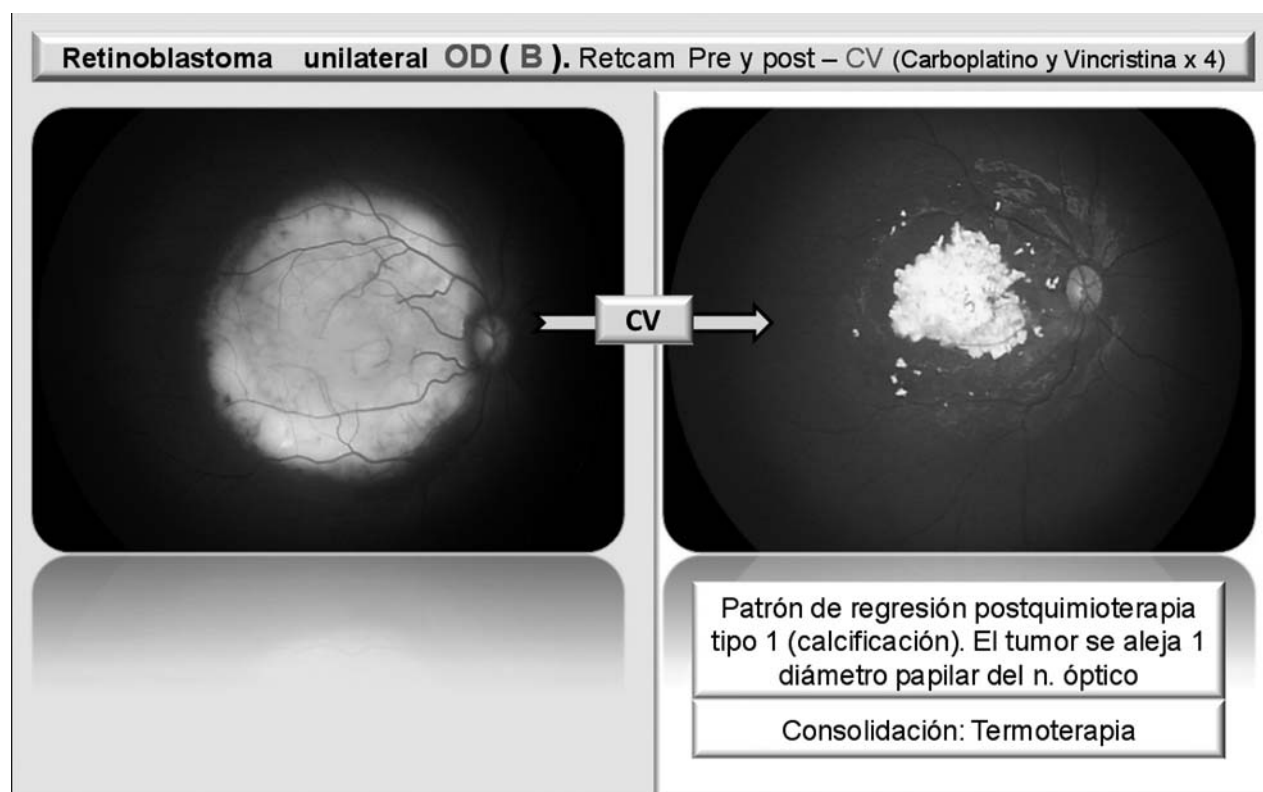


Figura 49.

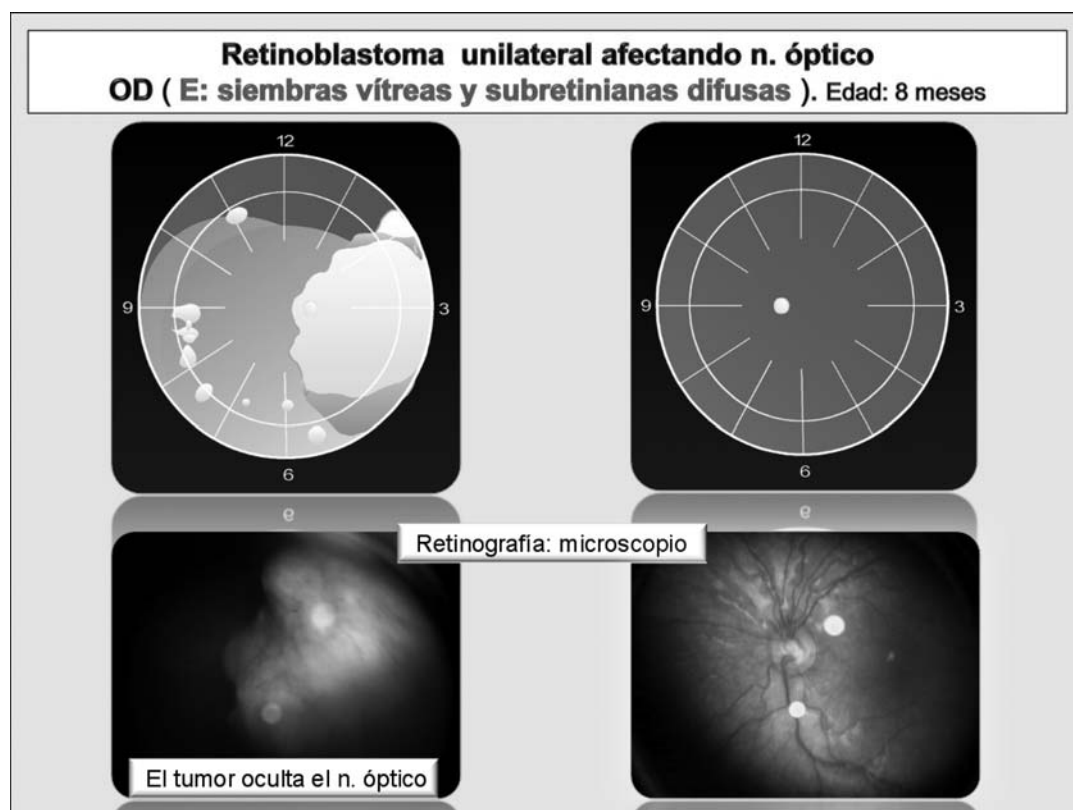


Figura 50.

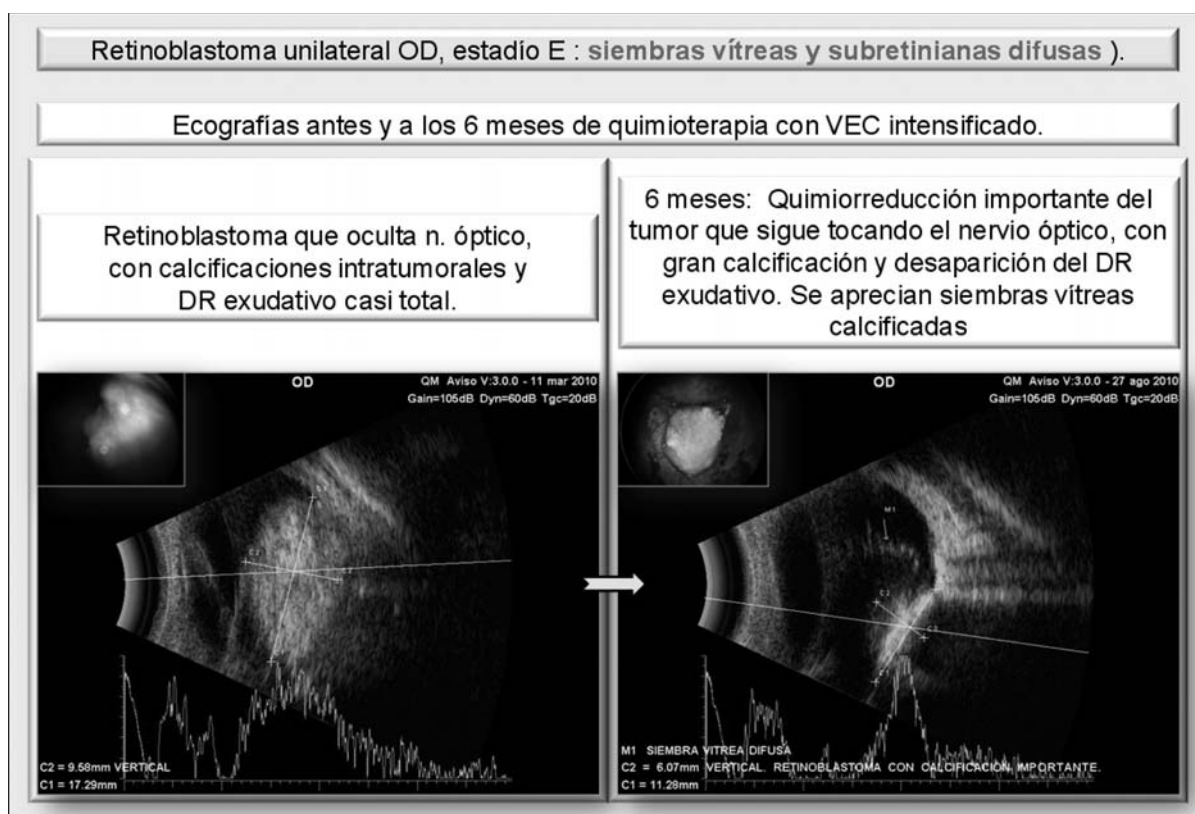


Figura 51.

mioterapia con tres fármacos (Vincristina, Etopósido y Carboplatino: VEC intensificado, 6 ciclos), para evaluar la respuesta. A los 6 meses, el tumor disminuyó de tamaño (11 mm de base x 6 mm de altura), con un patrón de regresión tipo III (con predominio casi total de calcificación), pero seguía en contacto con el nervio óptico y había un foco en regresión calcificado en haz papilomacular (fig. 52). Las siembras vítreas y subretinianas estaban calcificadas y el desprendimiento de retina, prácticamente había desaparecido.

El pronóstico visual era malo y antes de continuar con tratamiento de consolidación, los padres finalmente accedieron a la enucleación. En las figuras 53 y 54 se describe la técnica de la misma. Utilizamos prótesis de biocerámica recubierta, para suturar los músculos rectos, seccionando al menos 10 mm de n. óptico (en

este caso, 15 mm), para evitar que el tumor afecte al borde de la resección. La anatomía patológica no mostraba características histopatológicas de alto riesgo.

Caso 3. Retinoblastoma unilateral del OD, con tumoración nasal de II a III 1/2, con siembras vítreas difusas (más de 3 mm del borde del tumor), que toca la cara posterior nasal del cristalino, como se aprecia en la fotografía obtenida con el microscopio (Estadío E) (fig. 55).

Al ser un estadio E unilateral, la enucleación es una excelente alternativa para controlar el tumor, pero como sucede en ocasiones, los padres no quisieron, por lo que se inició tratamiento con VEC intensificado (Vincristina, Etopósido y Carboplatino; 6 ciclos) y carboplatino subtenon (3 inyecciones), con una disminución importante del tumor y de las siembras vítreas, pero con recidiva del tumor (focos múltiples nasales) (fig. 56).

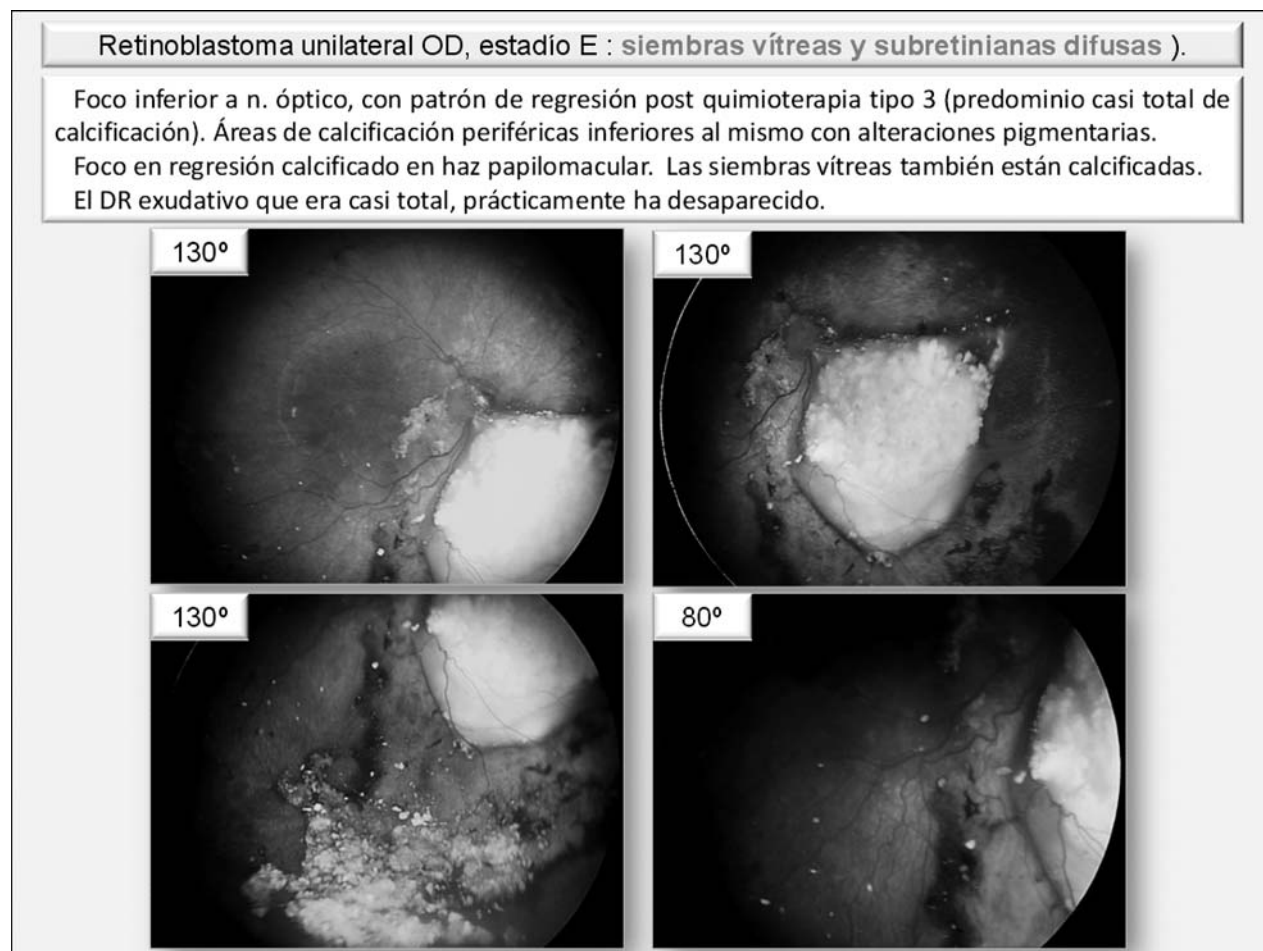


Figura 52.

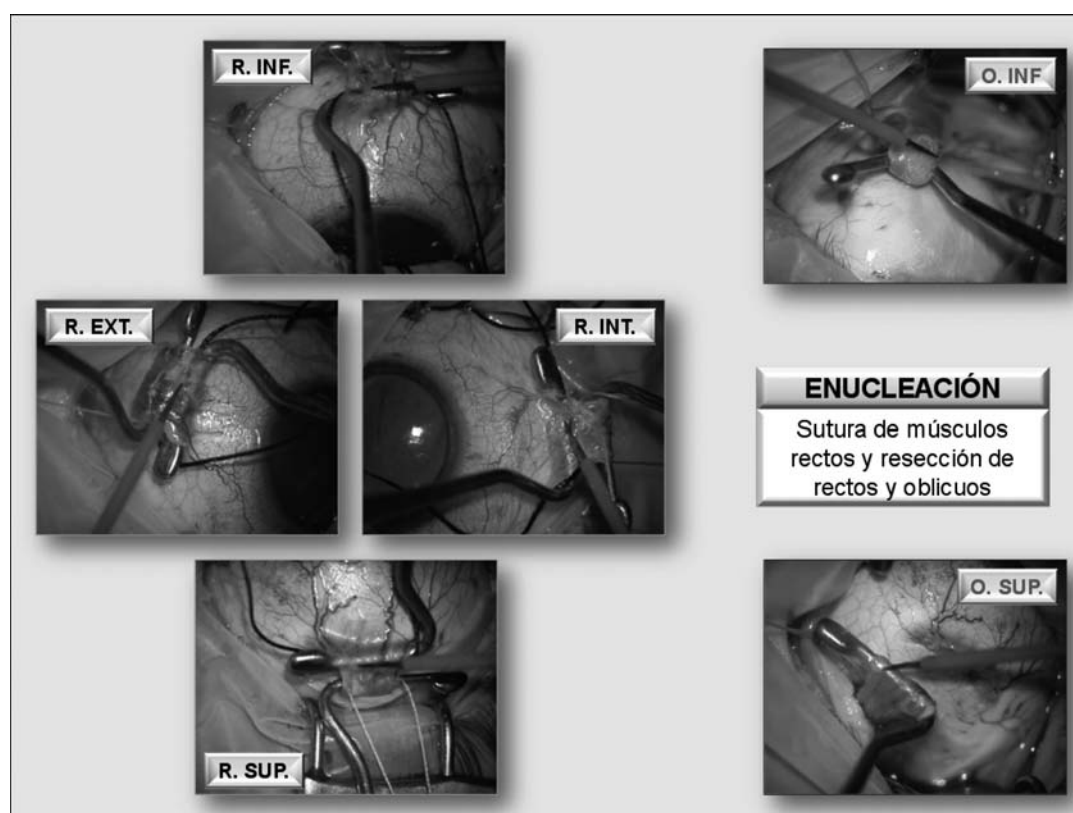


Figura 53.

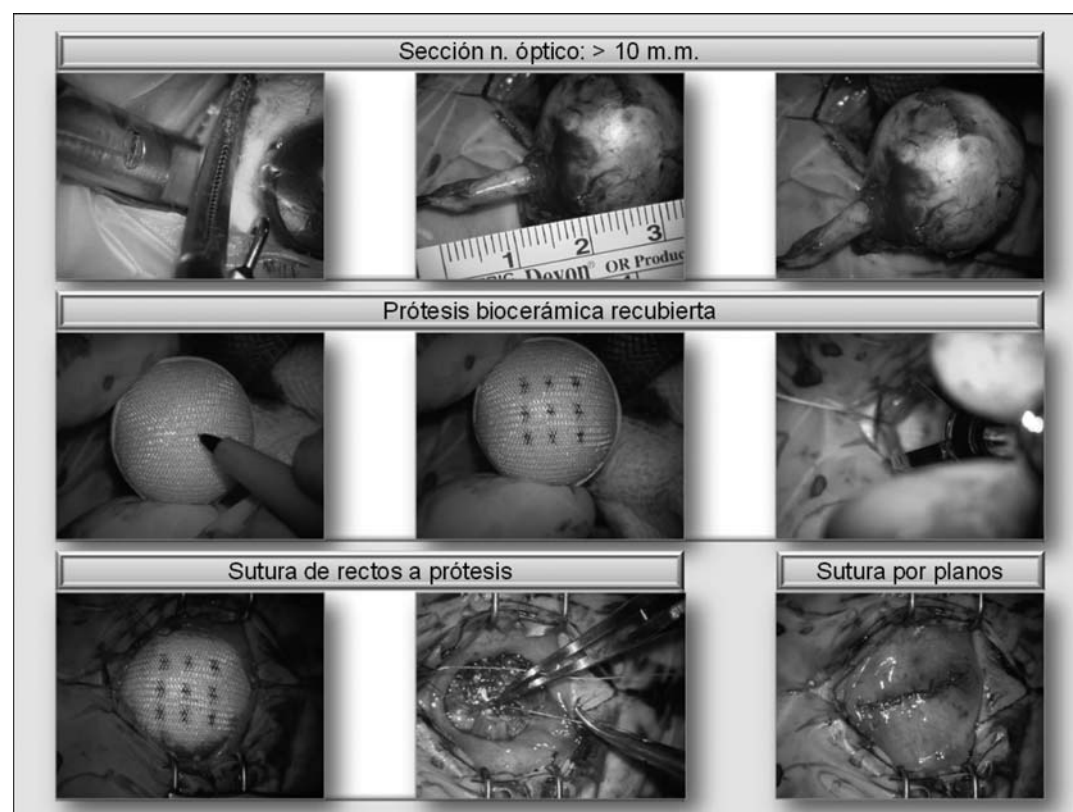


Figura 54.

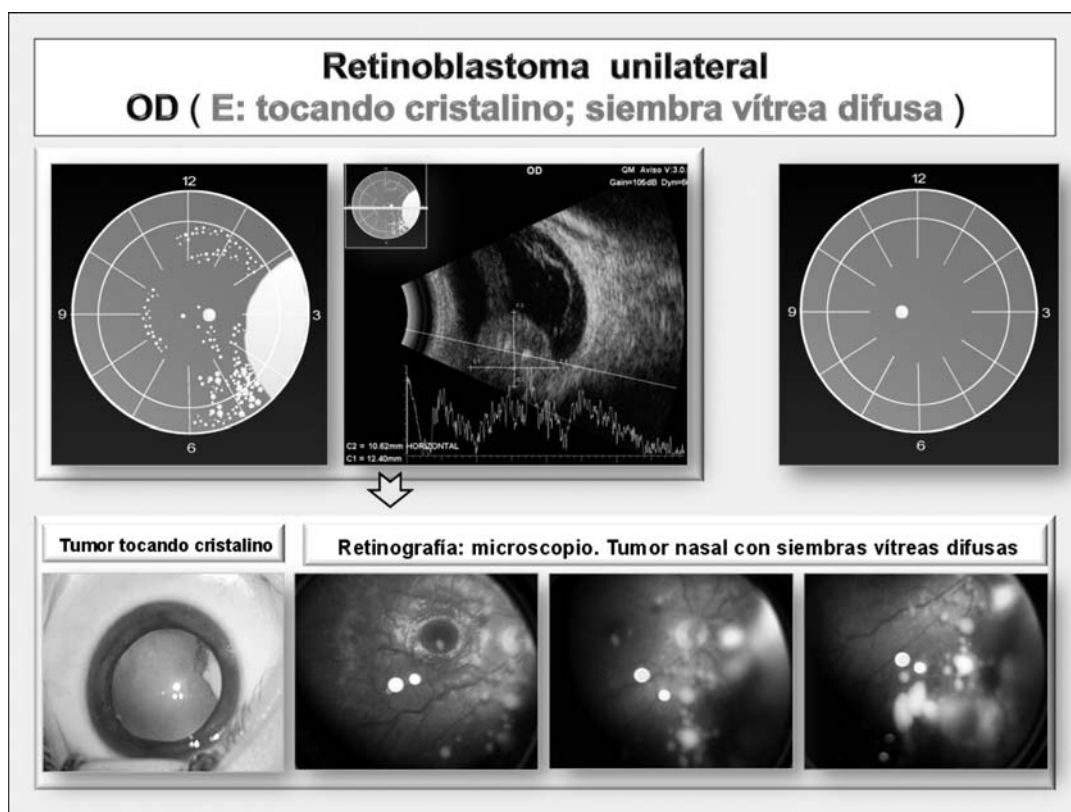


Figura 55.

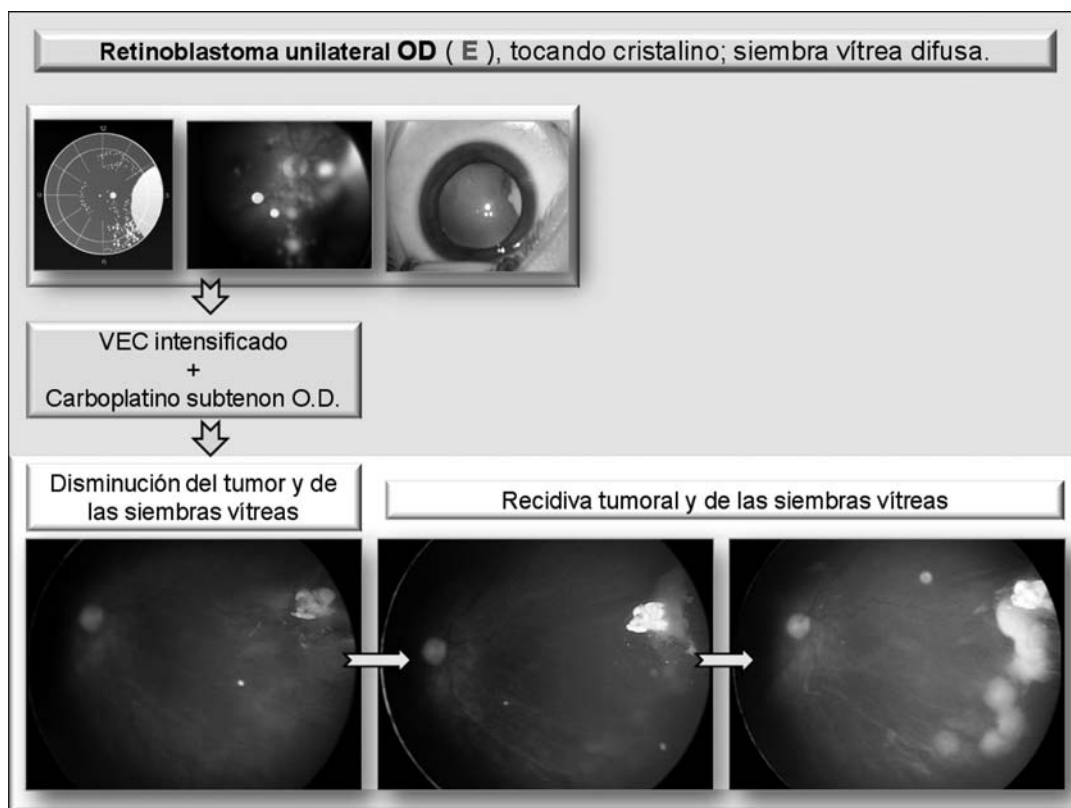


Figura 56.

Caso 4. Retinoblastoma unilateral con tumoración intraocular de III a XI, que oculta parcialmente el nervio óptico, con abundantes siembras difusas vítreas y subretinianas, como se aprecia en la retinografía con campo amplio tomada con el optomap (Estadio E) (fig. 57).

En la ecografía (fig. 58), se aprecian las calcificaciones intraoculares y tras iniciar quimioterapia con VEC intensificado, se observa la quimiorreducción del tumor, con gran calcificación del mismo y desprendimiento de retina exudativo de II a X horas con afectación macular. A los 6 meses de quimioterapia (fig. 59), persistía el D.R. exudativo y las siembras vítreas y subretinianas difusas aunque más pequeñas. Ante el mal pronóstico funcional, los padres accedieron a la enucleación con prótesis de biocerámica recubierta de 20 mm.

Caso 5. Retinoblastoma unilateral OI, Estadio E (más del 50% del globo ocular) (fig. 60). Se aprecian, en las imágenes del Retcam en el diagnóstico y tras la quimioterapia con VEC intensificado, el efecto de disminución del tamaño tumoral, que es máximo después de los dos primeros ciclos (fig. 61).

El tumor se sitúa retrocrystaliniano, ocupando inicialmente casi toda la cavidad vítrea; se asocia a un D.R. total, que impide visualizar el n. óptico. Progresivamente va aplanándose el DR bulloso, hasta hacerse mucho más plano, pero persistiendo el D.R. total. Se aprecia en la imagen última, una calcificación importante del foco tumoral que toca el nervio óptico, así como siembras subretinianas difusas, que siguen el trayecto de los vasos nasales superiores.

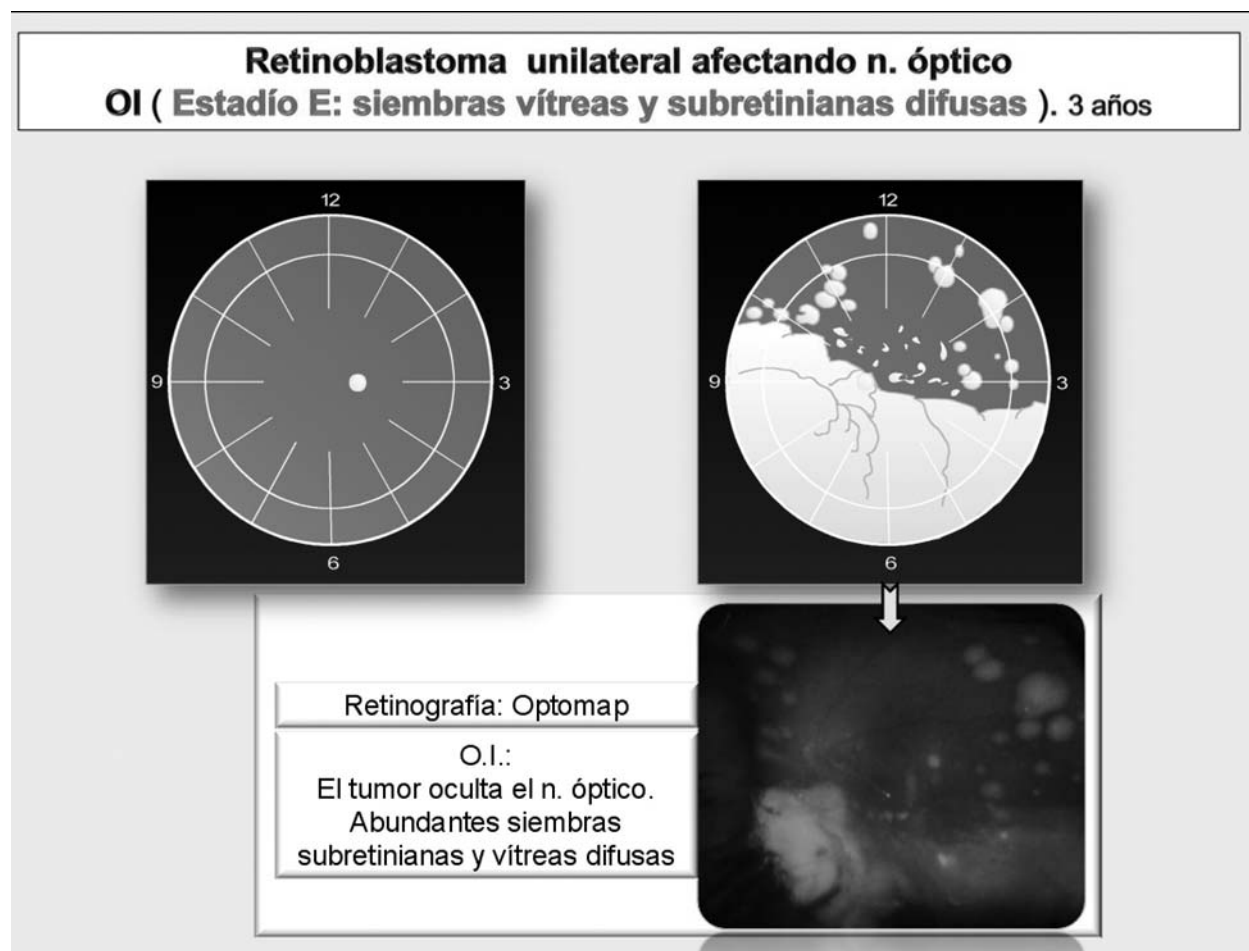


Figura 57.

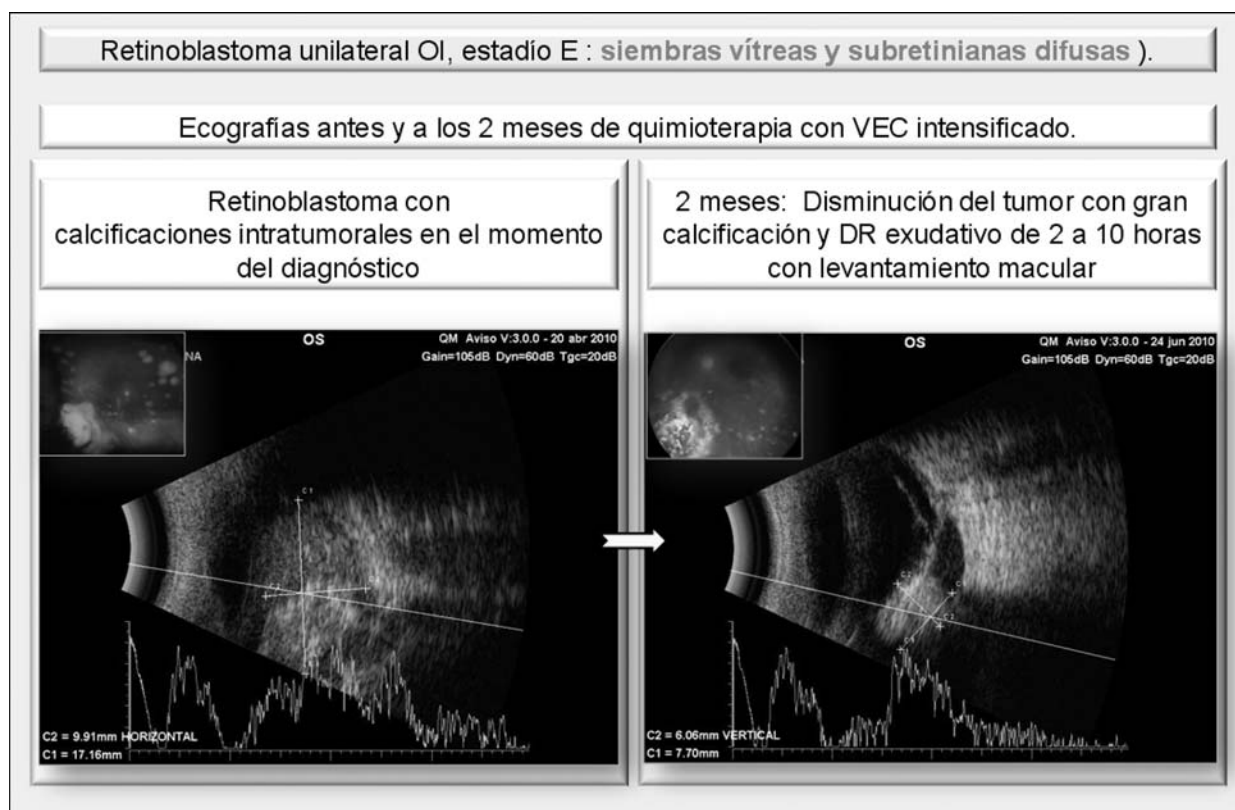


Figura 58.

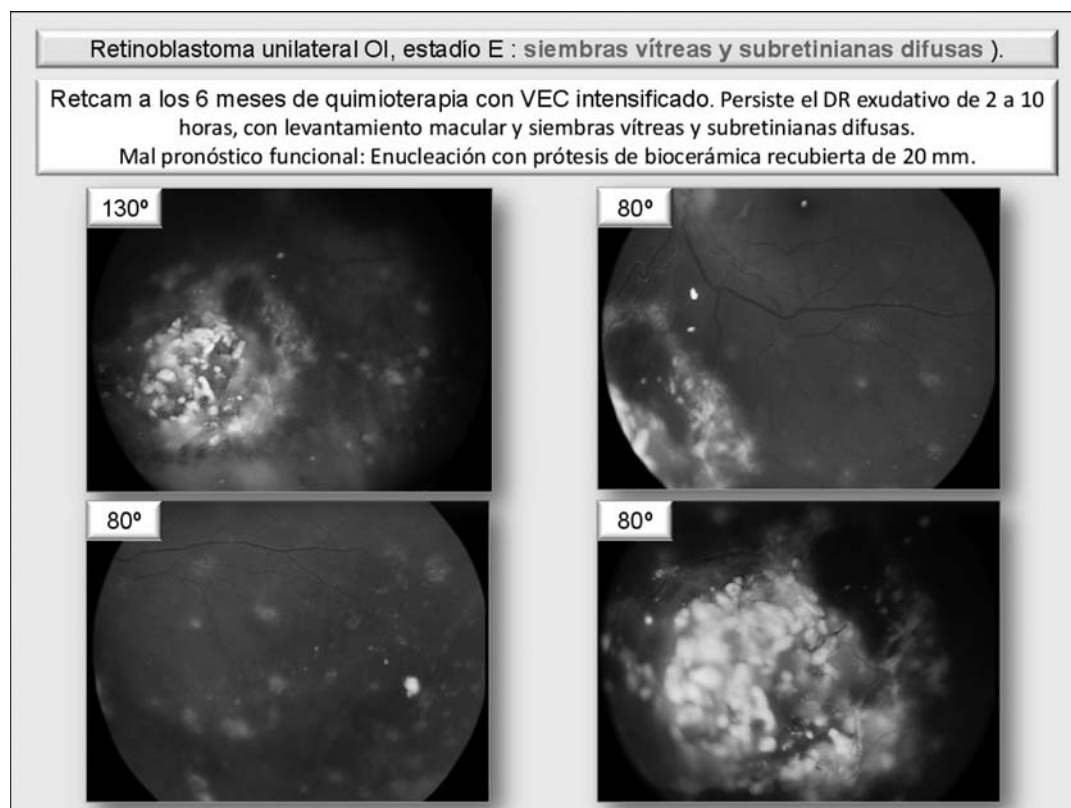


Figura 59.

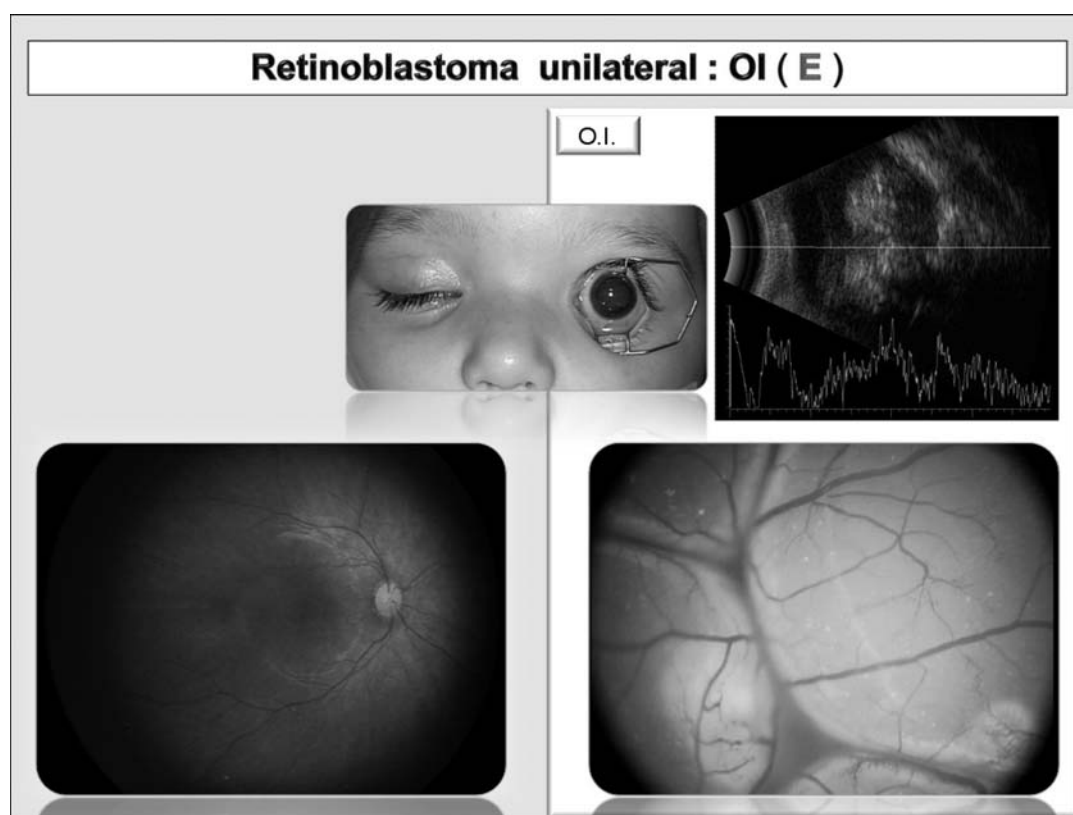


Figura 60.

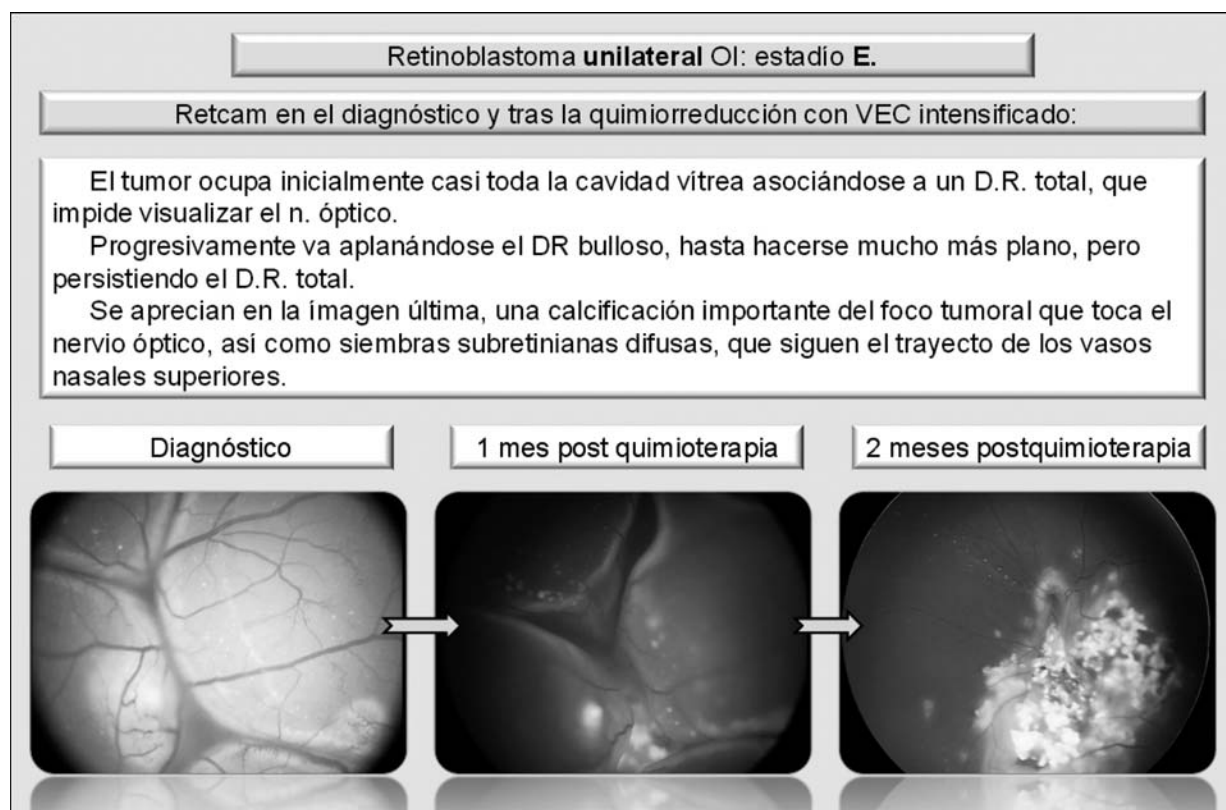


Figura 61.

Retinoblastomas bilaterales

Caso 6. Retinoblastoma bilateral simétrico multifocal, con estadio B en O.D y O.I. Recién nacida, diagnosticada de retinoblastoma con solo 3 días de vida (fig. 62).

Había sido tratada previamente en otro centro durante 1 año, con 12 ciclos de quimioterapia (Carboplatino y Vincristina, 6 ciclos; Cisplatino y VP-16, 7º ciclo; Vincristina, Ciclofosfamida y Adriamicina, del 8º al 11º ciclo; y Cisplatino y Etopósido el 12º). La consolidación se había realizado con termoterapia transpupilar con 6 sesiones en OD (sobre foco periférico a las XII que había dejado una cicatriz plana y sobre el foco nasal de mayor tamaño) y 2 sesiones en OI (sobre foco periférico muy pequeño a las VIII).

La recidiva en el foco mayor nasal del OD, fue tratada con braquiterapia con placa CCD y

una dosis de 40 Gy en el ápex del tumor, que abarcaba toda la lesión (recidiva y área calcificada) dejando un margen de seguridad de 2 mm (figs. 63 y 64). En el OI, apareció un nuevo foco periférico a las XI, tratándose con crioterapia. Todas las lesiones permanecieron estables tras el tratamiento (fig. 65).

Caso 7. Retinoblastoma bilateral asimétrico en O.D. (Estadío E) y OI (estadío B), en lactante de 1 mes de vida con leucocoria en O.D. desde hacía dos semanas (fig. 66).

En el OD, el tumor ocupaba toda la cavidad vítrea, observándose inmediatamente por detrás del cristalino (> 50% del globo ocular: estadio E). Se instauró tratamiento con VEC (Vincristina, Etopósido y Carboplatino) y dado el estado tan avanzado del O.D. se procedió a la enucleación (fig. 67).

El O.I. presentaba inicialmente un foco de 1,5 mm temporal a mácula a 3 mm de fovea

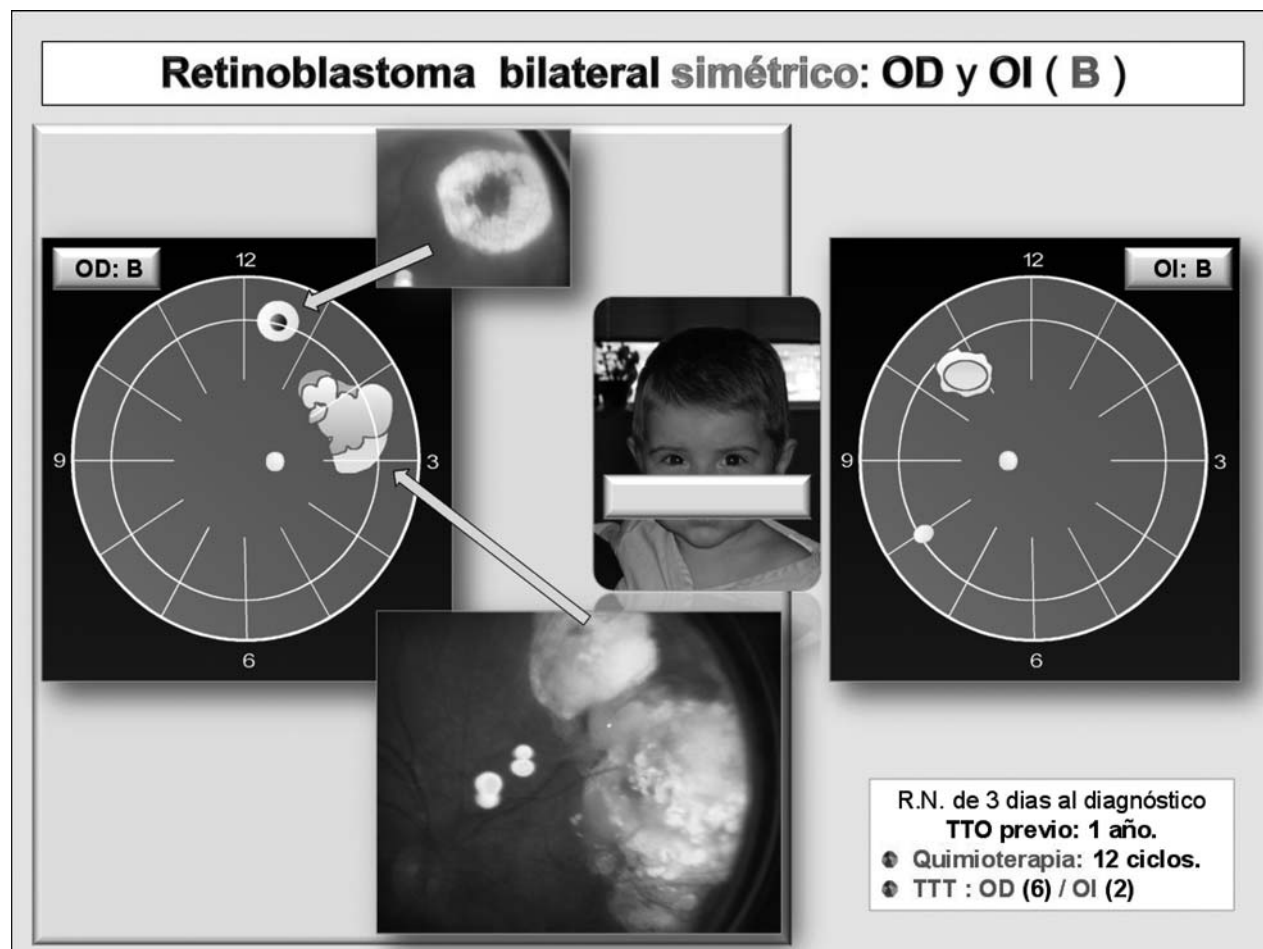


Figura 62.

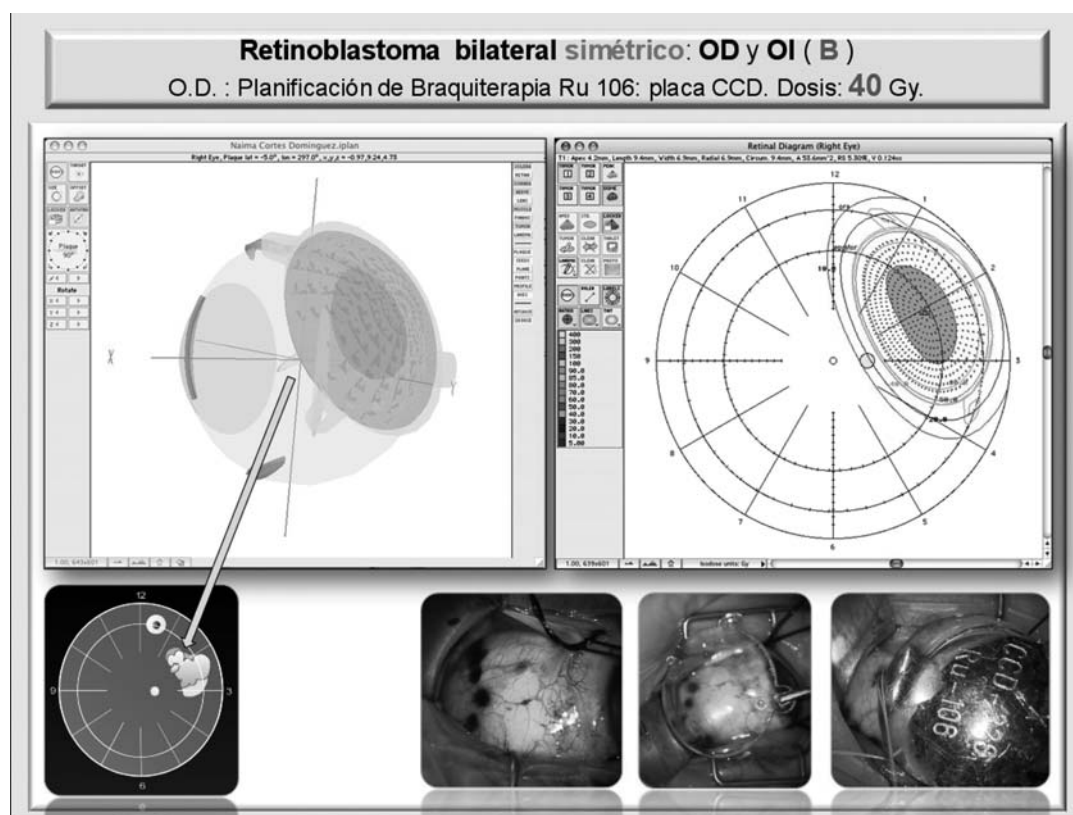


Figura 63.

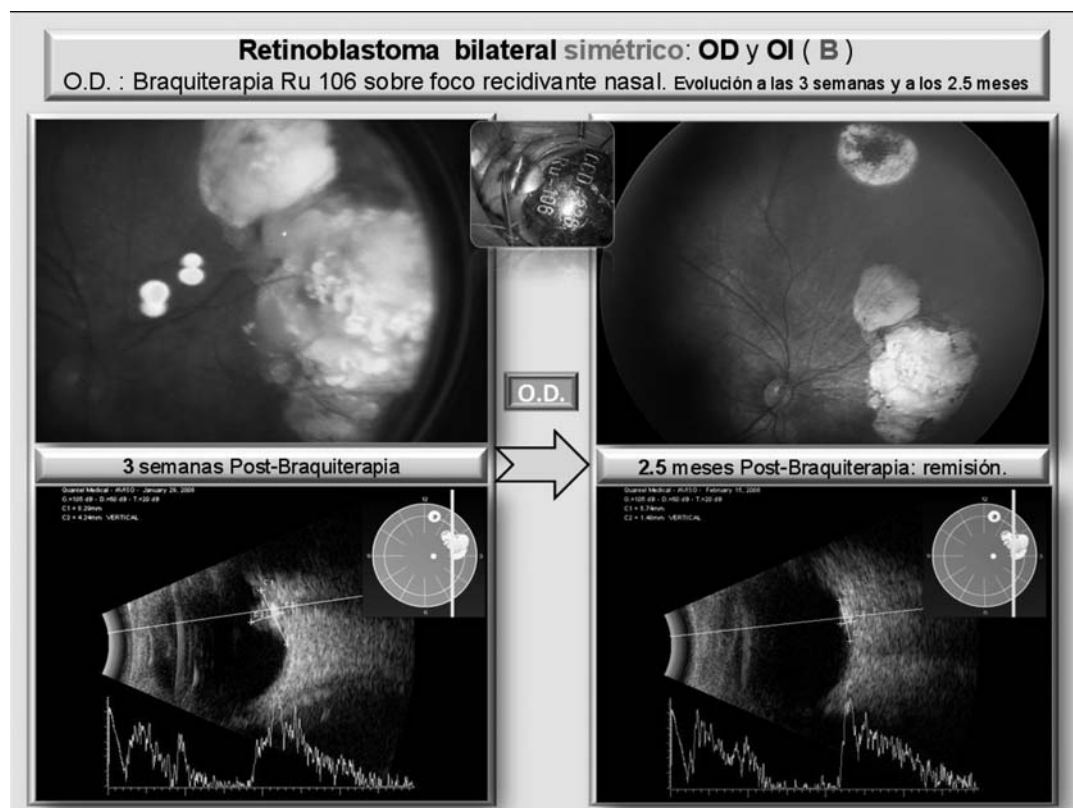


Figura 64.

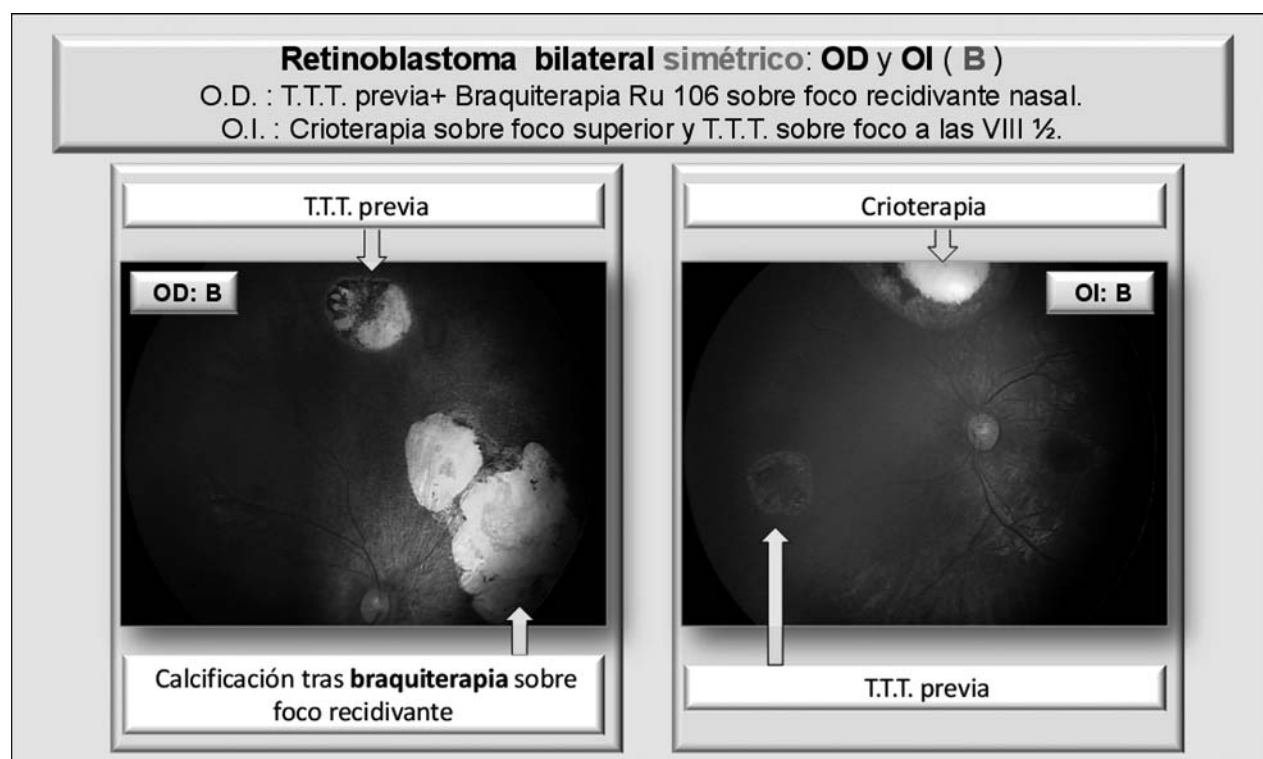


Figura 65.

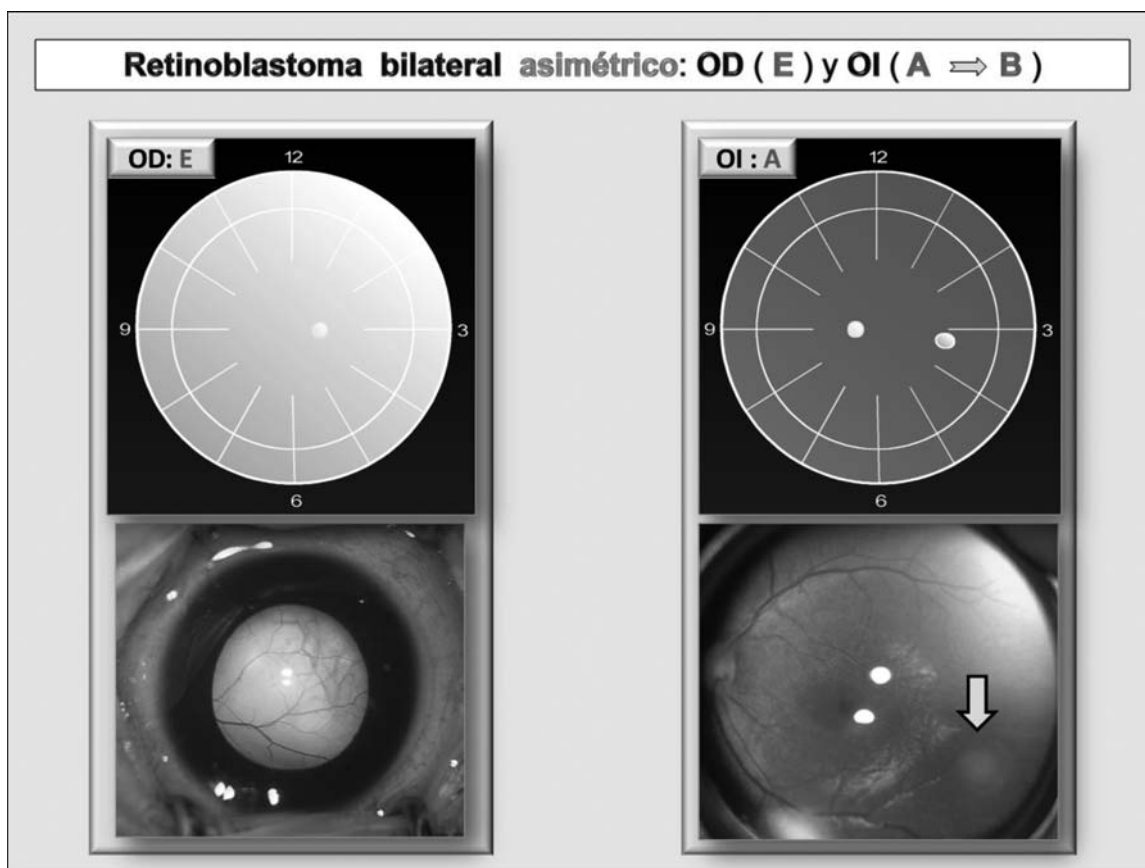


Figura 66.

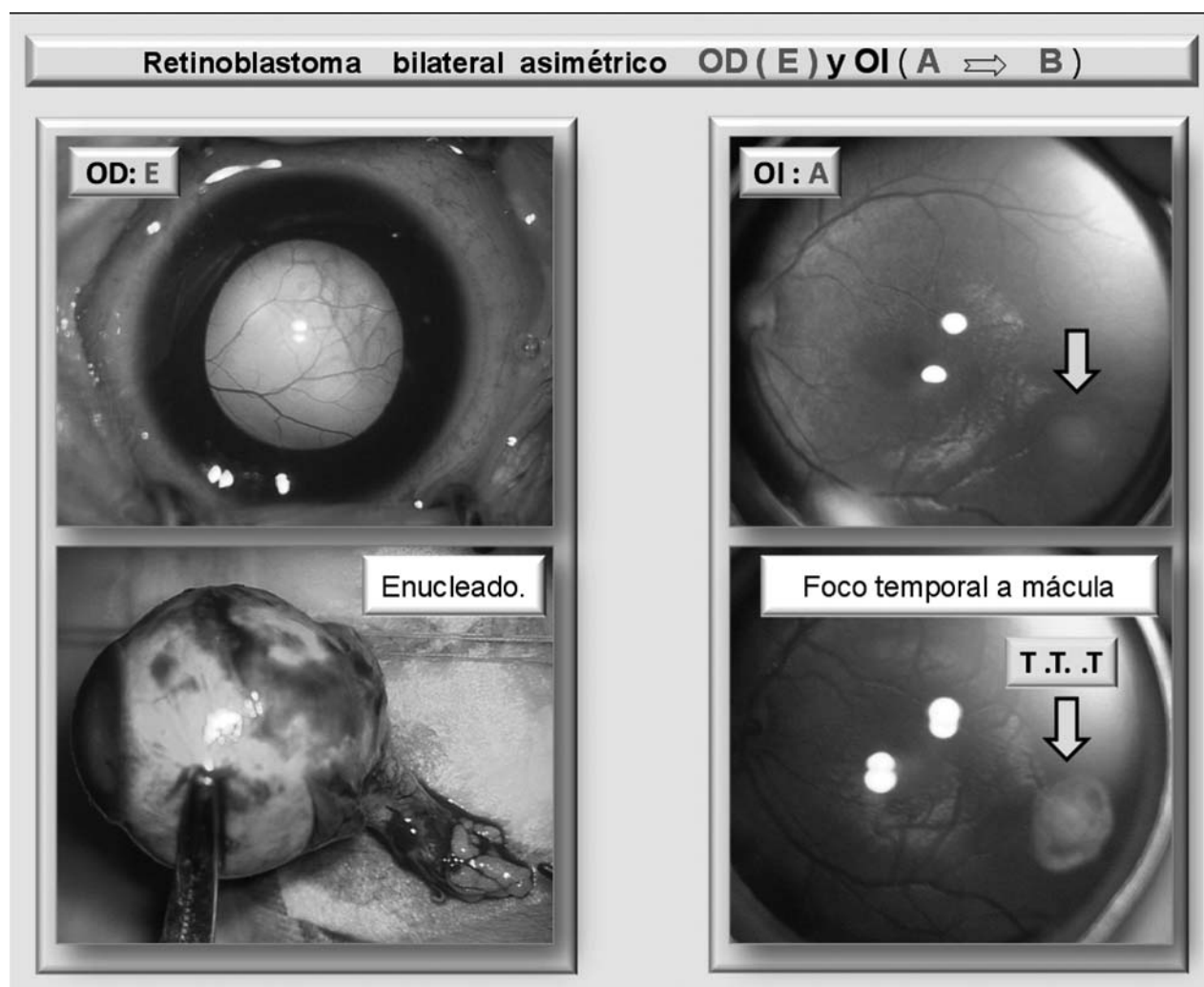


Figura 67.

(Estadío A) y fue tratado con termoterapia (3 sesiones). A pesar de la quimioterapia, apareció un nuevo foco superior y adyacente al nervio óptico (Estadío B), que fue consolidado con braquiterapia (placa CCA de rutenio 106), consiguiéndose un aplanamiento de la lesión, con algunos restos de calcificación, que ya se alejaba del nervio óptico 1,5 mm (fig. 68). El foco temporal a la mácula tratado previamente con termoterapia transpupilar (T.T.T.), recidivó en el centro del área fotocoagulada, con un tumor con vaso nutricio que fue tratado con tres nuevas sesiones de T.T.T. (fig. 69).

Caso 8. Retinoblastoma bilateral asimétrico en O.D. (Estadío B) y O.I. (Estadío E). Se observan las diferencias en las imágenes obtenidas con el microscopio (fig. 70) y con el Retcam (fig. 71) y las ecografías previas al tratamiento con quimioterapia CEV (fig. 72).

El O.D. tenía cuatro focos periféricos, dos de ellos puntiformes a las II y a las X y otros dos de mayor tamaño a las VI y a las XII (Estadío B).

En el O.I., el tumor que ocupaba casi toda la cámara vítrea (> 50% del globo: Estadío E), fue enucleado.

La consolidación en el O.D. se hizo con termoterapia (3 sesiones), sobre los focos calcificados de las VI y las XII, y los de las II y las X. En el foco de las XII, apareció una recidiva que fue tratada de nuevo con 3 sesiones de T.T.T. (fig. 73).

Caso 9. Retinoblastoma bilateral asimétrico en OD (Estadío D) y O.I. (Estadío E) (fig. 74).

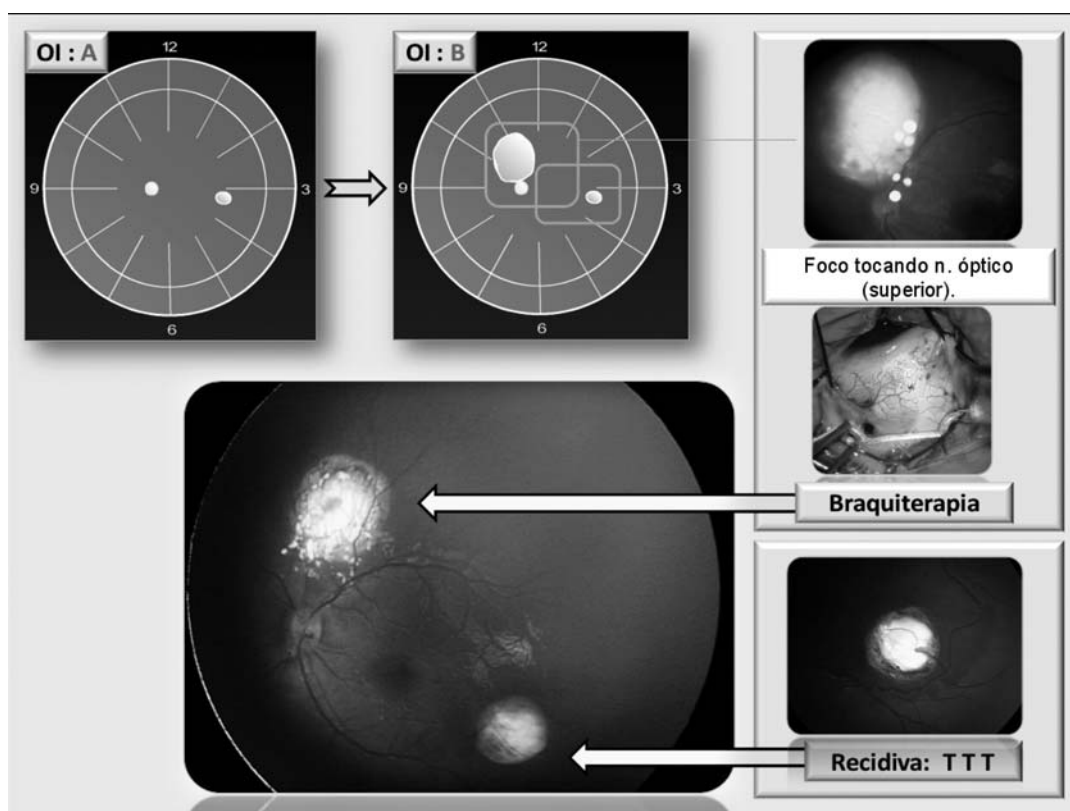


Figura 68.

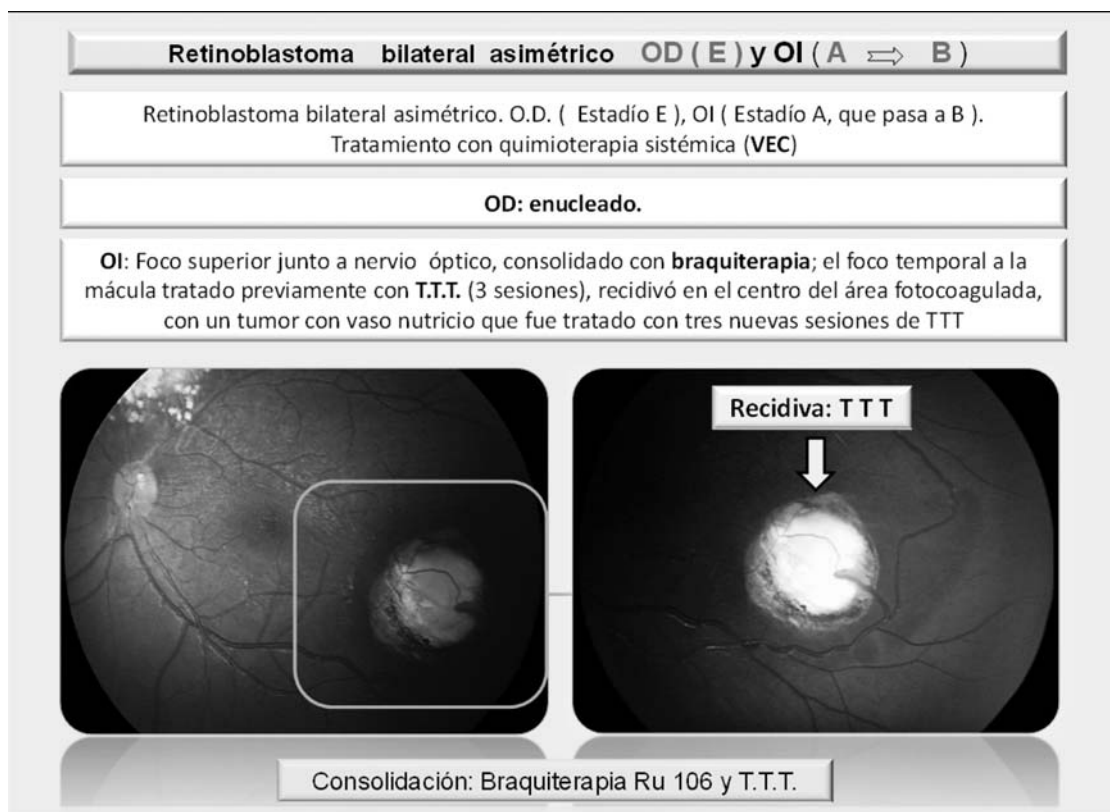


Figura 69.

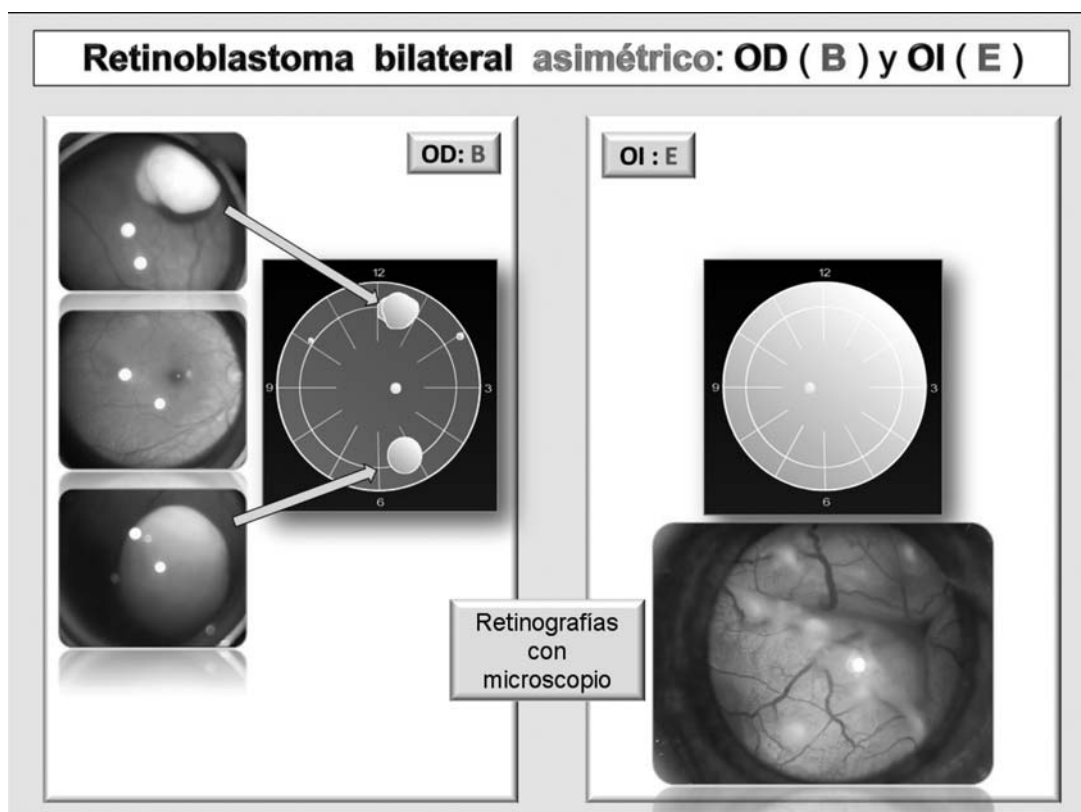


Figura 70.

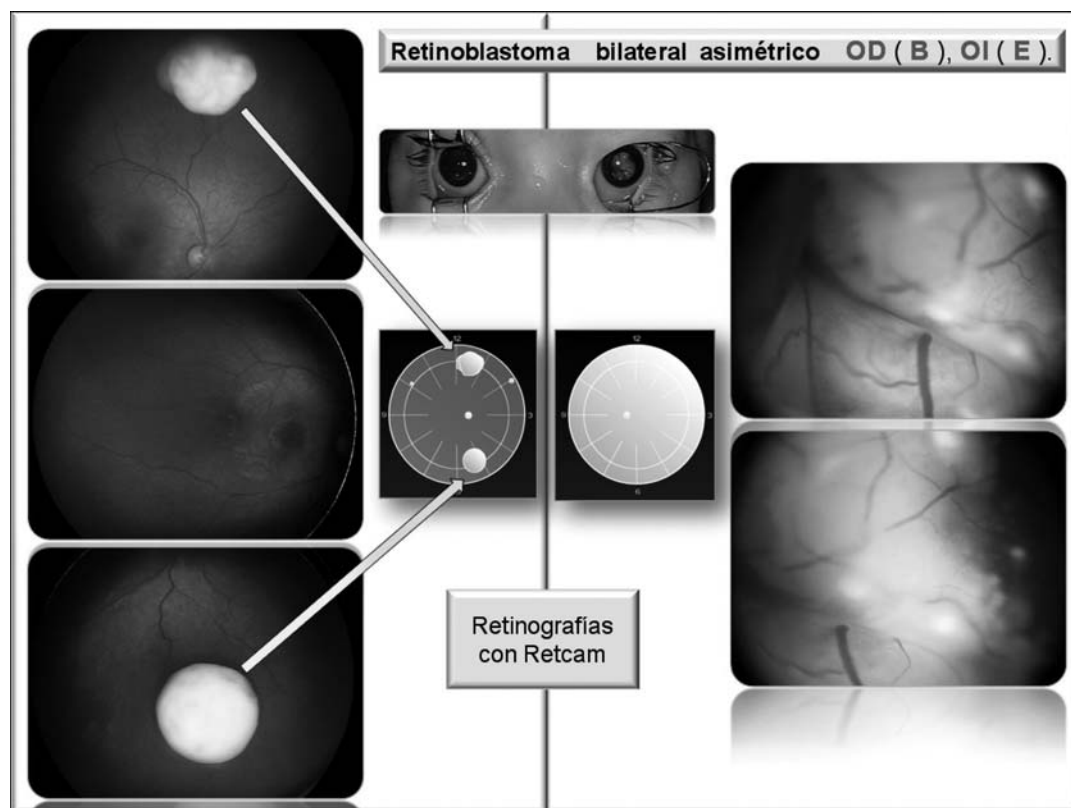


Figura 71.

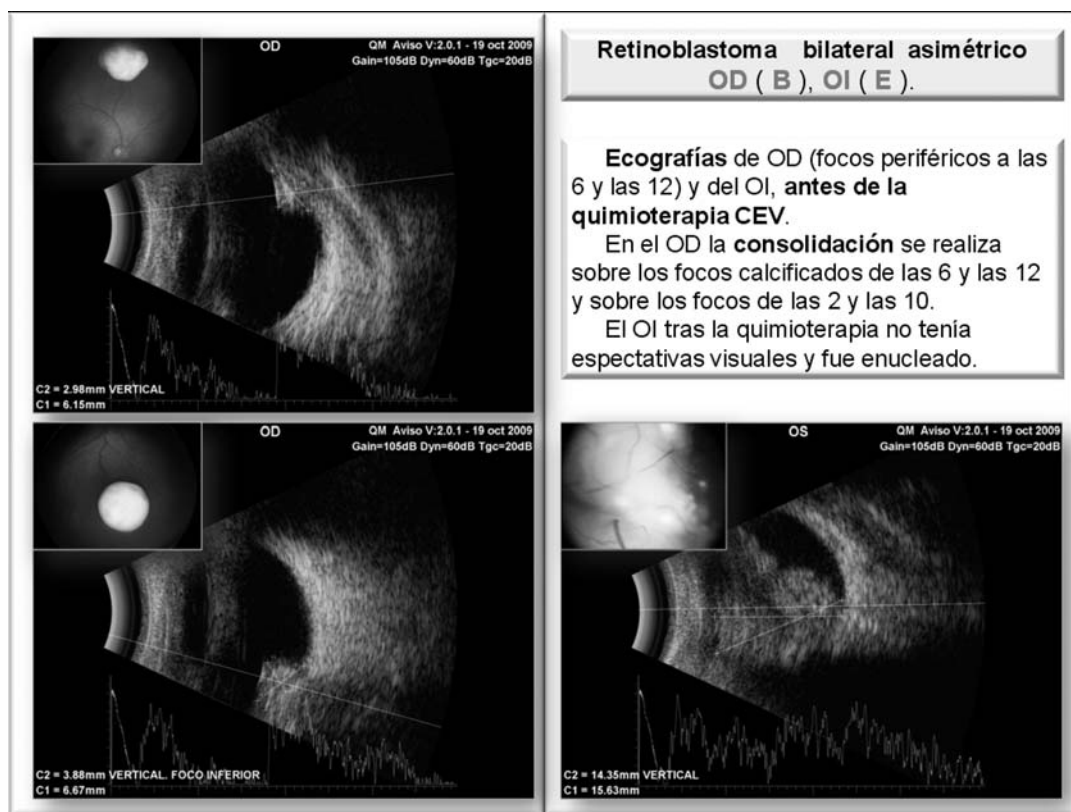


Figura 72.

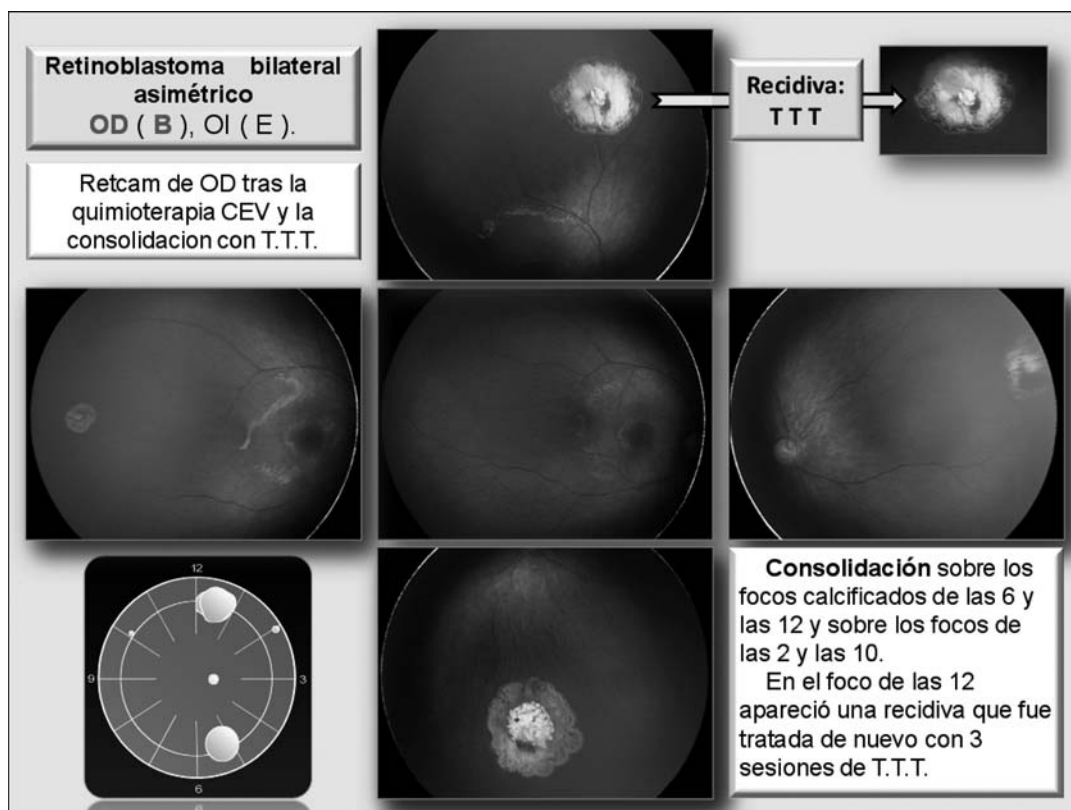


Figura 73.

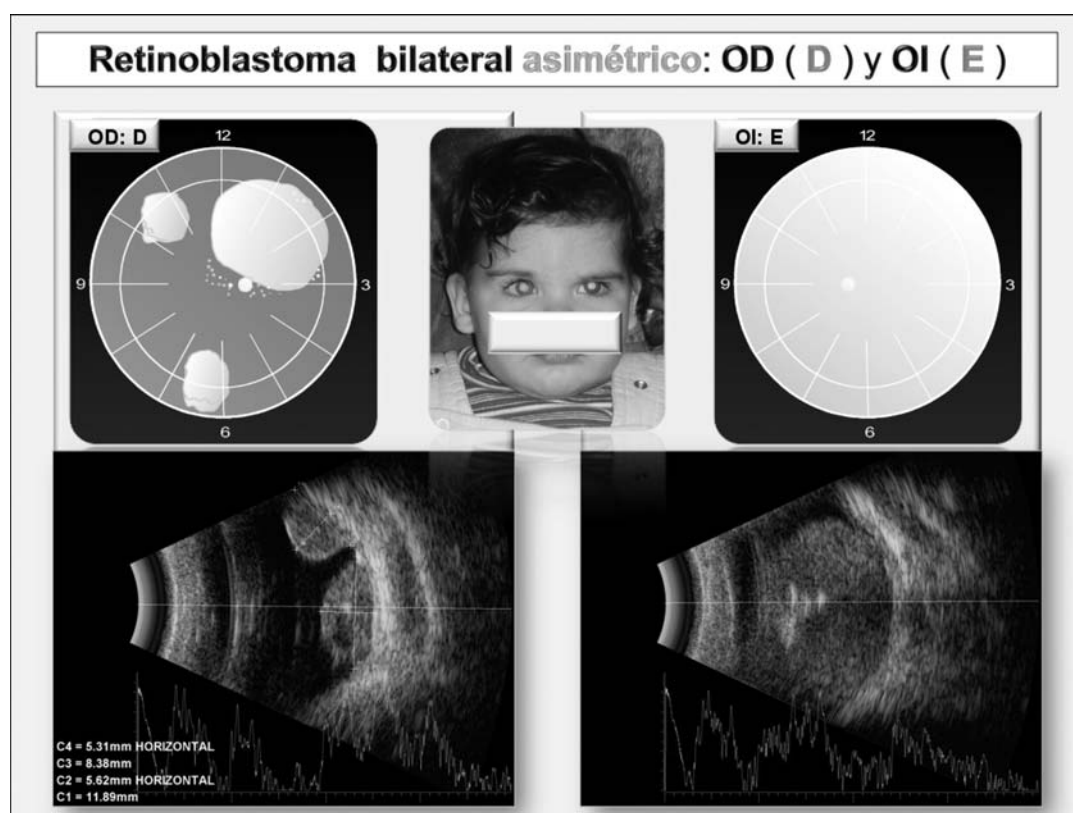


Figura 74.

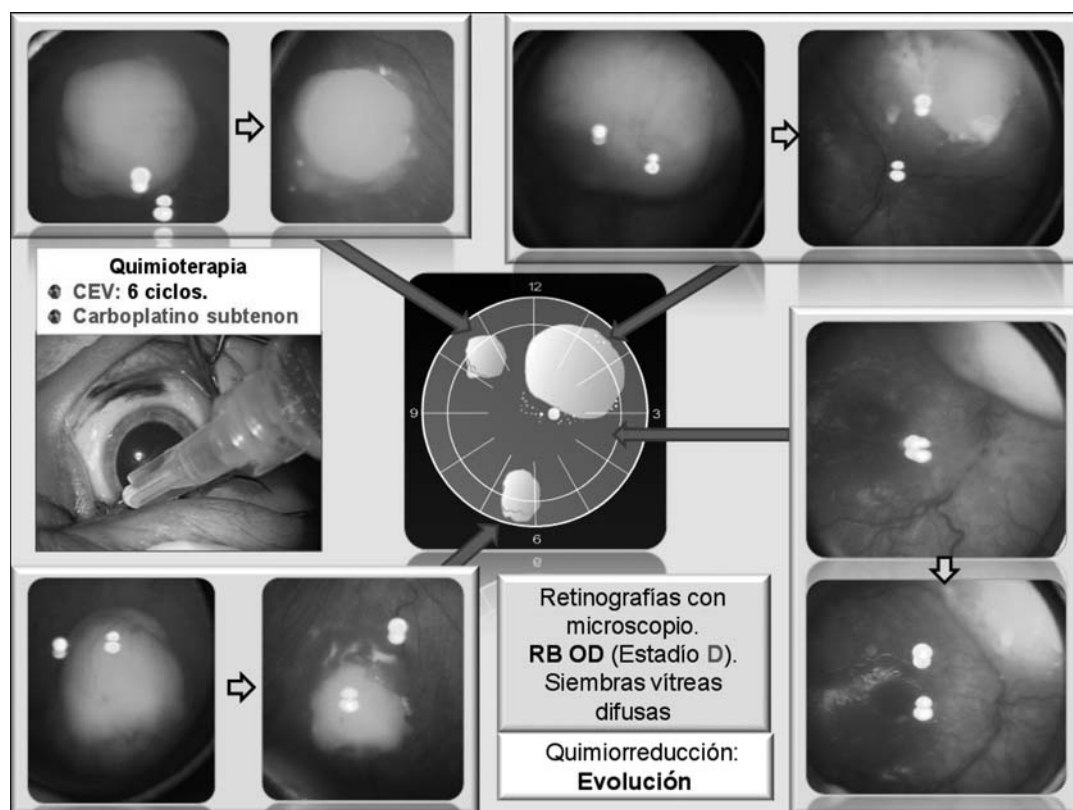


Figura 75.

En el O.D., el retinoblastoma era multifocal con un foco de gran tamaño que contactaba con el nervio óptico y dos focos más pequeños localizados de VI a VII y de X a XI. Se visualizaban siembras vítreas difusas muy pequeñas a más de 3 mm del borde del tumor. El tumor del O.I ocupaba toda la cavidad vítrea.

A la quimioterapia sistémica con CEV (6 ciclos) se le asoció carboplatino subtenon, obteniéndose en el O.D. una disminución de los 3 focos y desaparición de las siembras vítreas, sin embargo el borde del tumor mayor, seguía contactando con el nervio óptico (fig. 75).

El O.I. se enucleó y en el O.D. la consolidación se efectuó con braquiterapia Ru 106 en el foco mayor y con crioterapia de los dos focos periféricos más pequeños y en recidivas a posteriori del foco mayor, en el borde más periférico (figs. 76-77).

Caso 10. Retinoblastoma bilateral simétrico, estadio E en ambos ojos, con tumoración invadiendo toda la cámara vítrea (fig. 78).

Intentando conocer si alguno de los ojos podría ser viable, se empleó quimioterapia sistémica con CEV (ARET), y carboplatino subtenon (3 inyecciones) en O.D y O.I. (fig. 79).

En el OD, se produjo una quimiorreducción importante del tumor con patrón de regresión tipo III, pero no se conseguía distinguir el nervio óptico y persistía un desprendimiento de retina exudativo parcial (figs. 80 y 82). Debido a que era el ojo con peor expectativa visual y con más riesgo de complicaciones, fue enucleado.

El ojo menos malo, era el OI, que tras la quimioterapia (figs. 81-82), seguía presentando un gran foco superotemporal al nervio óptico, que afectaba mácula y dos focos temporales inferiores más pequeños. Progresivamente, el foco

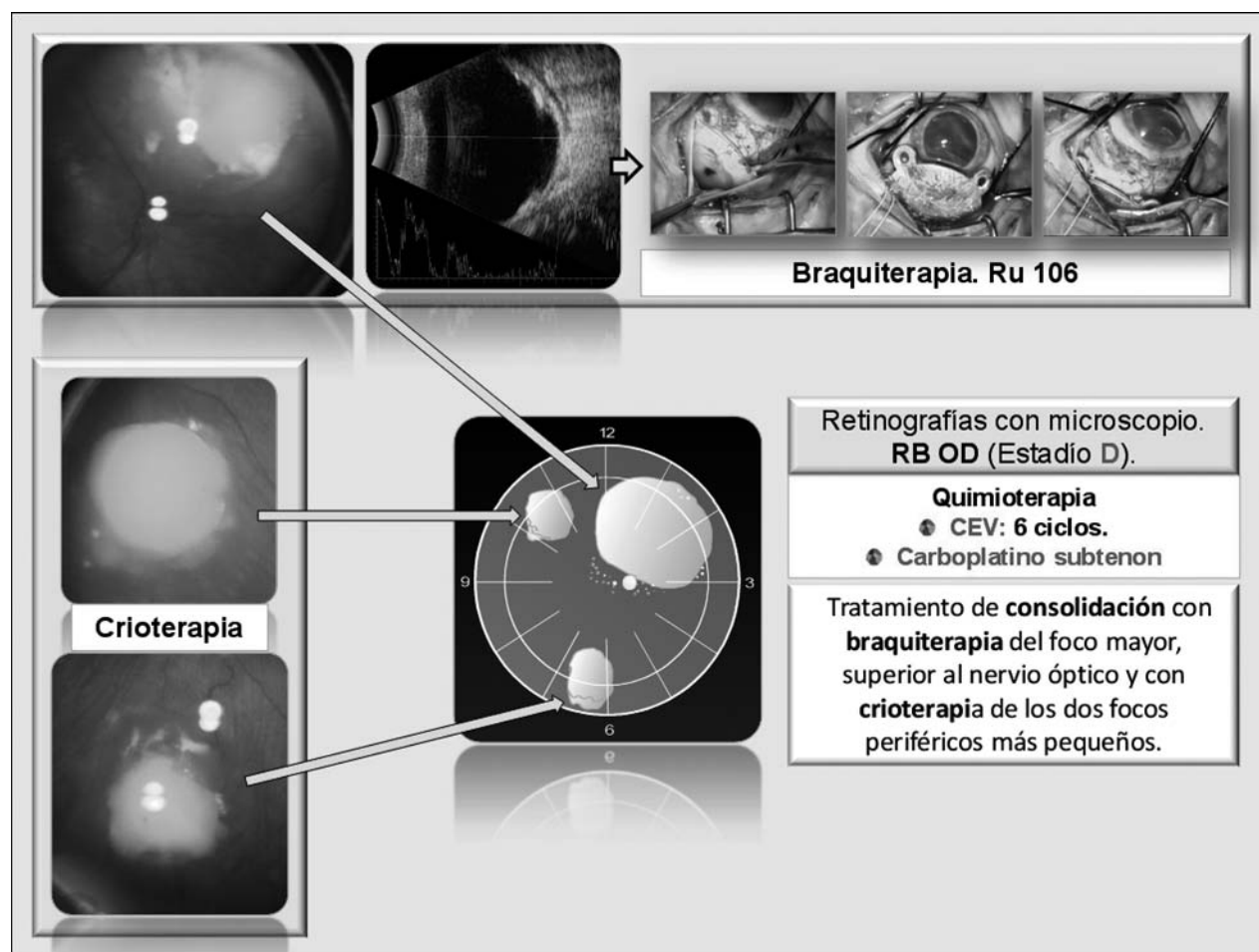


Figura 76.

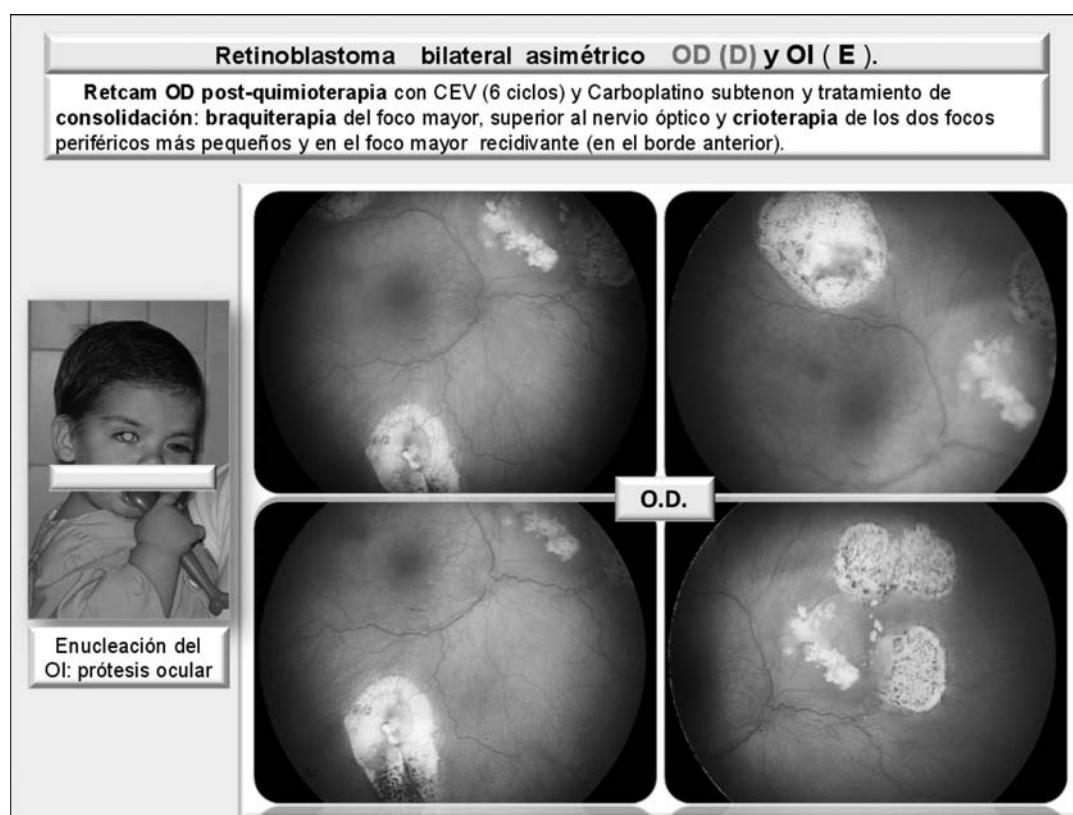


Figura 77.

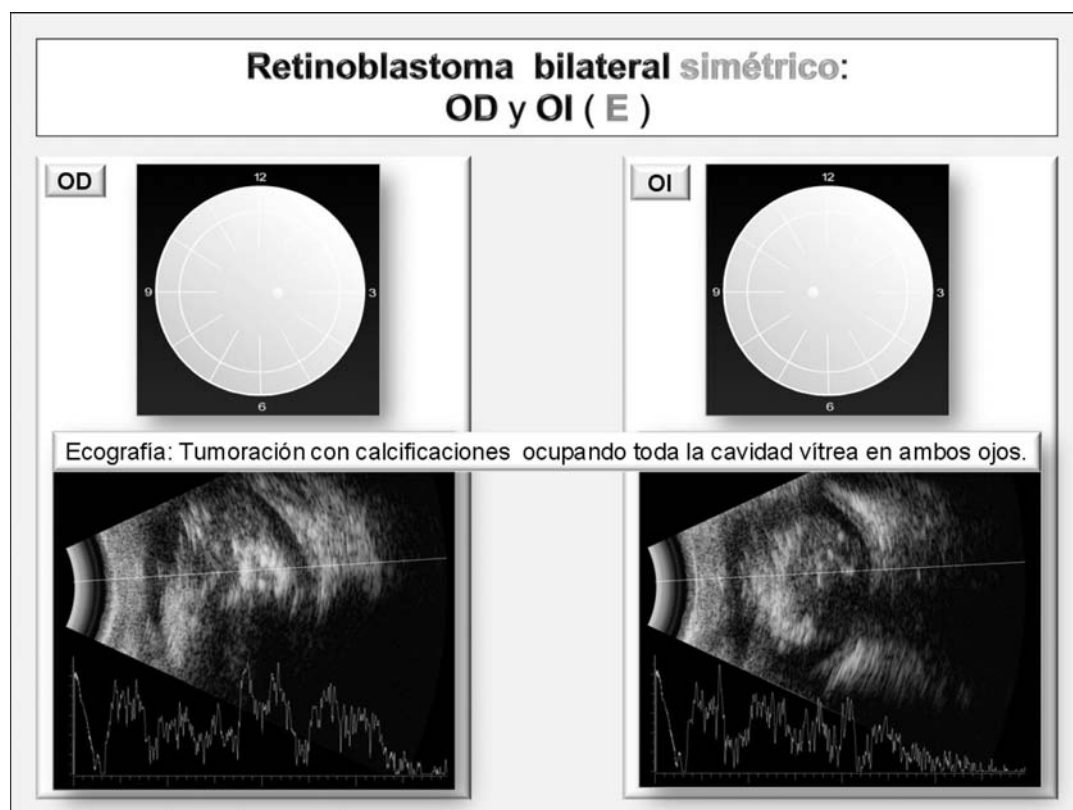


Figura 78.

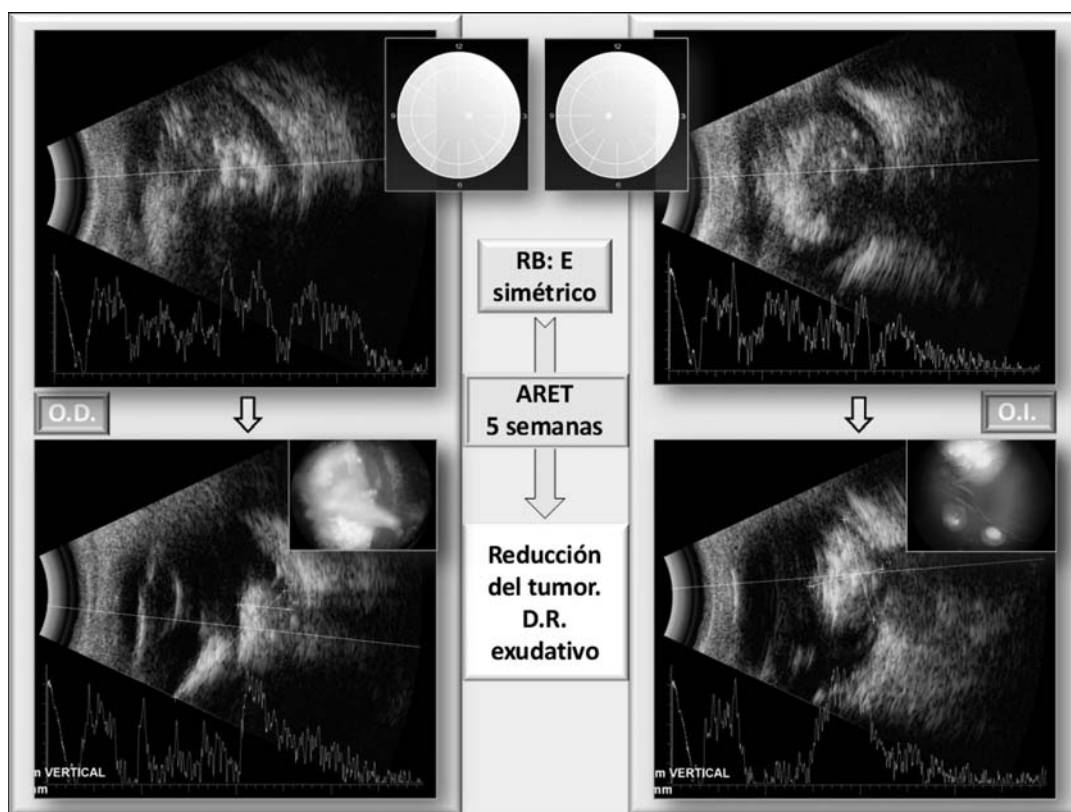


Figura 79.

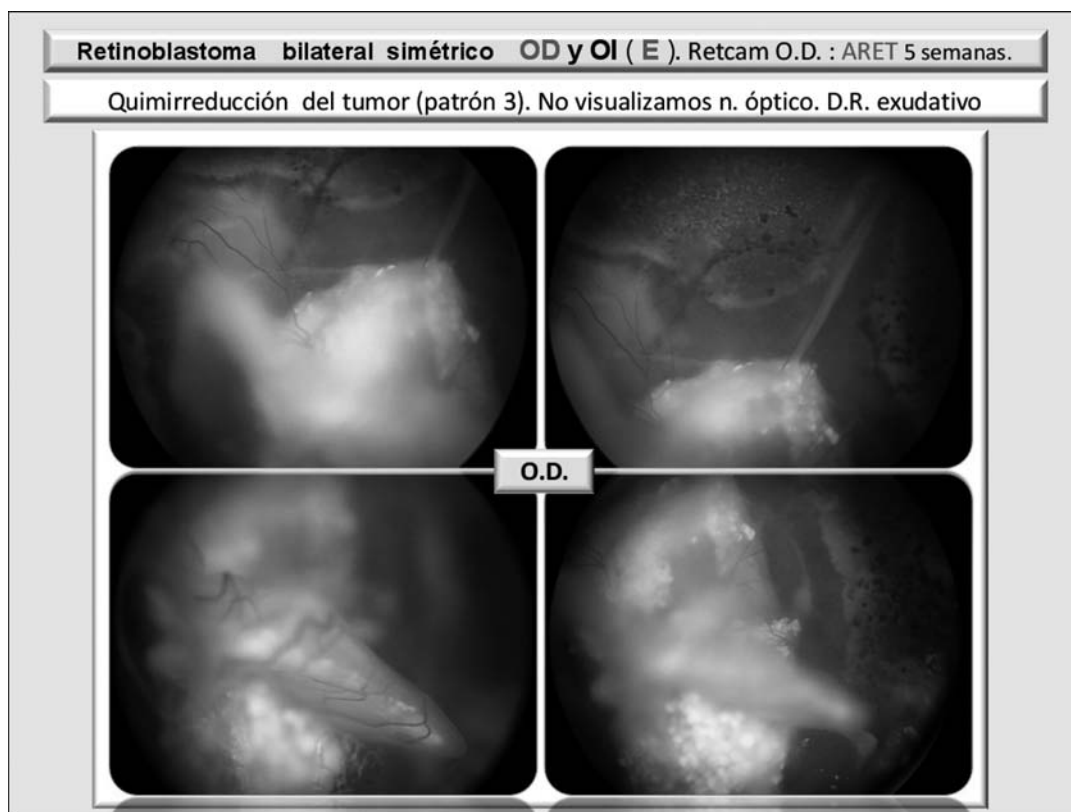


Figura 80.

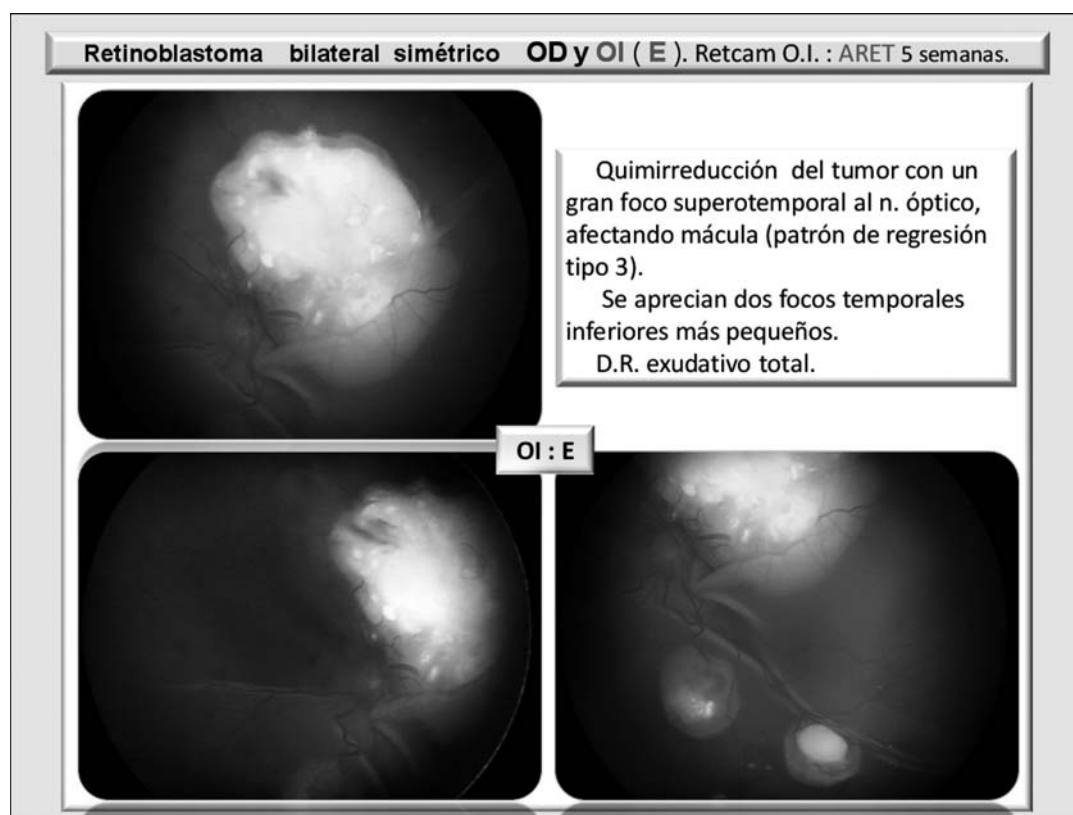


Figura 81.

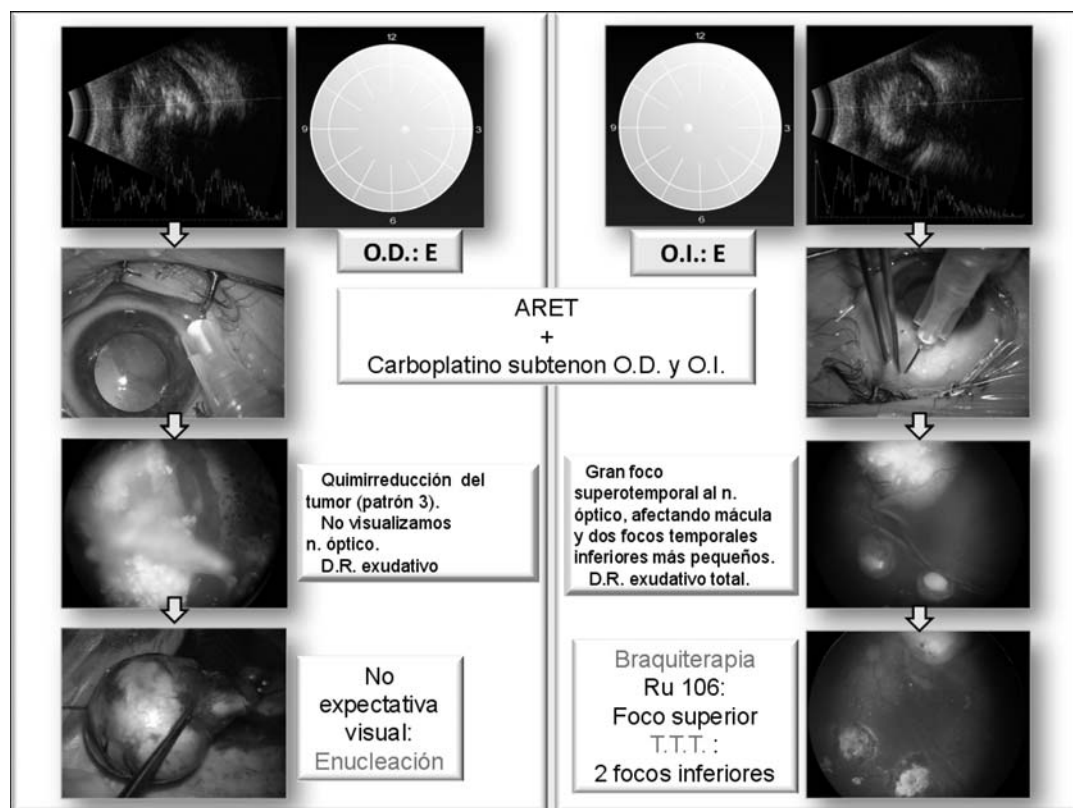


Figura 82.

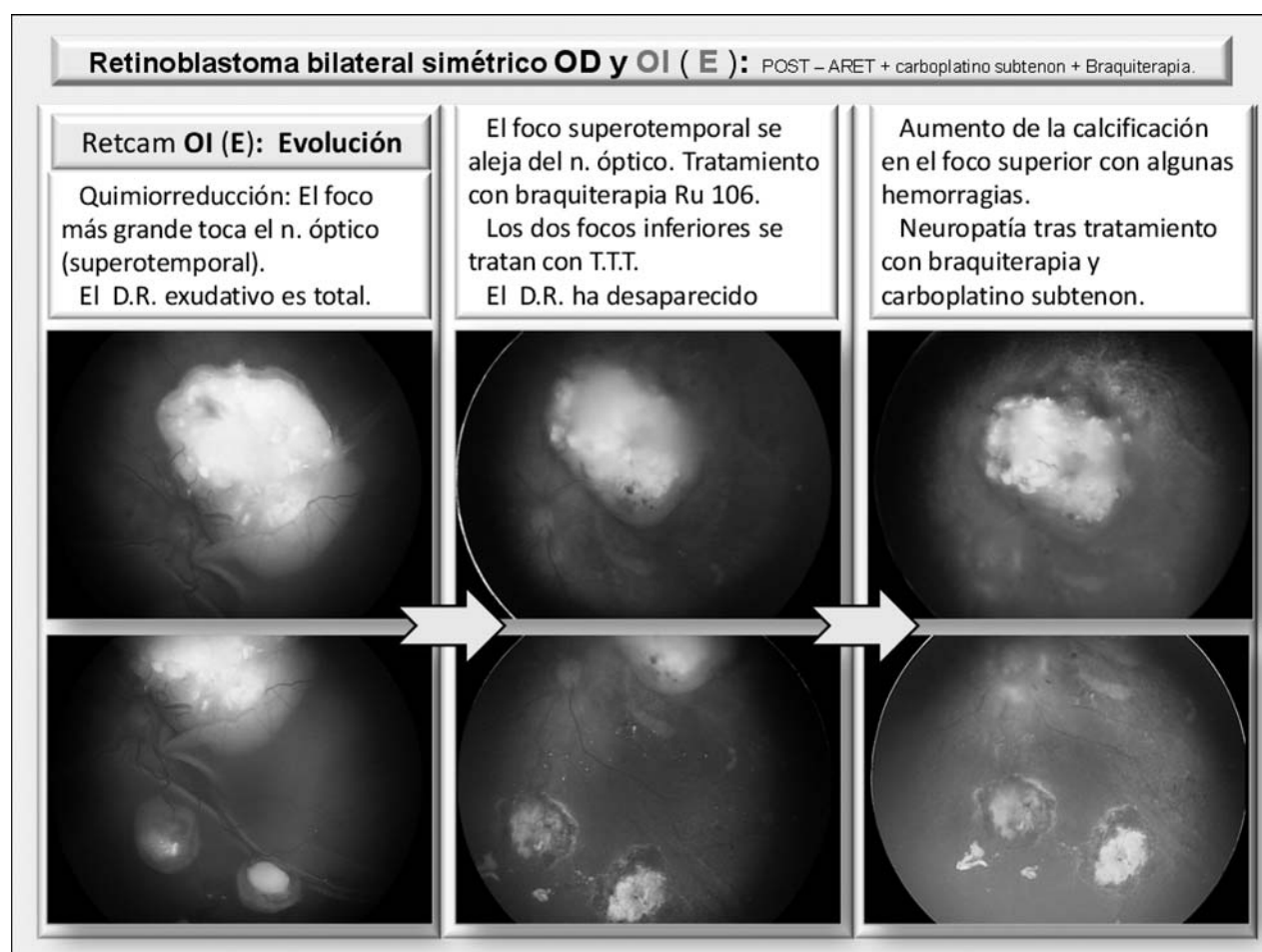


Figura 83.

superotemporal disminuye, se calcifica y se aleja del nervio óptico, al mismo tiempo que desaparece el desprendimiento exudativo y se consolida con braquiterapia Ru 106. Los dos focos inferiores se consolidan con termoterapia. Con el paso del tiempo, se observaba una neuropatía en la que tanto el carboplatino subtenon como la braquiterapia podrían estar implicados (fig. 83).

Bibliografía

- Rodríguez-Galindo C. Chemotherapy in the management of retinoblastoma. En: Rodríguez-Galindo C y Wilson MW (eds). Retinoblastoma. Springer, New York, Dordrecht Heidelberg London 2010; pp 67-90.
- Phoebe Lin, Joan M. O'Brien. Frontiers in the management of retinoblastoma. Am J Ophthalmol 2009; 148: 192-198.
- Wilson MW. Treatment of intraocular retinoblastoma. En: Rodríguez-Galindo C y Wilson MW (eds). Retinoblastoma. Springer, New York, Dordrecht Heidelberg London 2010; pp 91-113.
- Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Ness S, Meadows AT, Shields JA. Macular retinoblastoma managed with chemoreduction: analysis of tumor control with or without adjuvant thermotherapy in 68 tumors. Arch Ophthalmol. 2005; 123: 765-73.
- Scheffler AC, Cicciarelli N, Feuer W, Toledano S, Murray TG. Macular retinoblastoma: evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy and repetitive foveal laser ablation. Ophthalmology. 2007 Jan; 114(1): 162-9.
- Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. Ophthalmology. 1999; 106: 1947-50.
- Gorodetsky R, Peylan-Ramu N, Reshef A, Gaberman E, Levitsky L, Marx G.J. Interactions of car-

- boplatin with fibrinogen, implications for local slow release chemotherapy. *Control Release*. 2005; 102: 235-45.
8. Van Quill KR, Dioguardi PK, Tong CT, Gilbert JA, Aaberg TM Jr, et al. Subconjunctival carboplatin in fibrin sealant in the treatment of transgenic murine retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1151-8.
9. Smith MA, Rubinstein L, Ungerleider RS. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks. *Med Pediatr Oncol*. 1994; 23: 86-98.
10. Nishimura S, Sato T, Ueda H, Ueda K. Acute myeloblastic leukemia as a second malignancy in a patient with hereditary retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 4182-3.
11. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, Kingston J, Chantada G, Dunkel IJ et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology*. 2007; 114: 1378-83.
12. Smith MA, Rubinstein L, Ungerleider RS. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks. *Med Pediatr Oncol*. 1994; 23: 86-98.
13. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1682-7.
14. Rodriguez-Galindo C. Chemotherapy in the management of retinoblastoma. En: Rodriguez-Galindo C y Wilson MW (eds). *Retinoblastoma*. Springer, New York, Dordrecht Heidelberg London 2010; pp 67-90.
15. Kiribuchi M. Retrograde infusion of anti-cancer drugs to ophthalmic artery for intraocular malignant tumors. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1966 Nov; 70(11): 1829-33.
16. Kiribuchi M, Hasegawa H. Retrograde infusion of anti-cancer drugs to the ophthalmic artery for intraocular malignant tumors. *Iryo*. 1968 Jul; 22(7): 772-6.
17. Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 858-68.
18. Kaneko A, Ise T, Aohira M, et al. Chemo-thermotherapy was successful in two cases of recurrences of intraocular retinoblastoma after irradiation. *Jpn J Ophthalmol Clin ophthalmol*. 1990; 44: 289-292.
19. Kaneko A. Japanese contributions to ocular oncology. *Int J Clin Oncol*. 1999; 4: 321-326.
20. Suzuki S, Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. *Int J Clin Oncol*. 2004 Feb; 9(1): 1-6.
21. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004 Apr; 9(2): 69-73.
22. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008 Aug; 115(8): 1398-404, 1404.e1.
23. Brodie SE, Pierre Gobin Y, Dunkel IJ, Kim JW, Abramson DH. Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemotherapy infusion for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol*. 2009 Aug; 119(1): 13-22.
24. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*. 2010 Aug; 117(8): 1623-9.
25. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Bilateral superselective ophthalmic artery chemotherapy for bilateral retinoblastoma: tandem therapy. *Arch Ophthalmol*. 2010 Mar; 128(3): 370-2.
- 26.
27. Marr B, Gobin PY, Dunkel IJ, Brodie SE, Abramson DH. Spontaneously Resolving Periocular Erythema and Ciliary Madarosis Following Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Jul; 17(3): 207-9.
28. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010 May; 21(3): 203-12.
29. Shields CL, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: the beginning of a long journey. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010 Aug; 38(6): 638-43.
30. Shields CL, Meadows AT, Shields JA, Carvalho C, Smith AF. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch Ophthalmol*. 2001; 119: 1269-1272.