Protocolo G-10002
AHOPCA

AHOPCA Retinoblastoma II 2007

Tratamiento de Retinoblastoma por estadio. Disminución de terapia en estadios tempranos RE I-III, quimioterapia pre-enucleación en buftalmos y evaluación de patología después de la enucleación

Un estudio prospectivo

Protocolo G-10002
AHOPCA

Retinoblastoma II 2007

Epidemiología, presentación clínica y tratamiento
Disminución de terapia en estadios tempranos RE I-III

Un estudio prospectivo

Coordinador: **Sandra Luna-Fineman**
California Pacific Medical Center
San Francisco, CA 94965
E-mail: sluna123@comcast.net
Tel: (415) 600-9477
Fax: (415) 600-3506

Países participantes: (oncólogos)
Guatemala (Mauricio Castellanos)
El Salvador (Miguel Bonilla)
Honduras (Ligia Fu)
Nicaragua (Fulgencio Báez)
Costa Rica (José Carlos Barrantes)
Panamá (Maria AhChu)

Oftalmologos por país:
Guatemala (Margarita Barnoya de Engel)
El Salvador (Rolando Dominguez,
Honduras (Carlos Maldonado, Geraldina Amador y Lilia López)
Nicaragua
Costa Rica (Raquel Benavidez)
Panama (Roberto Yee)

Consultantes: **Barrett Haik, Matthew Wilson (SJCRH, USA) – Oftalmología Oncológica**
Carlos Rodríguez-Galindo (SJCRH, USA)– Hem/Onc Ped
Guillermo Chantada (Hosp Garrahan, Buenos Aires, Argentina)

TABLA DE CONTENIDO

I. Objetivos generales
Objetivos secundarios
II. Antecedentes
III. Diseño general del estudio
IV. Criterios de elegibilidad
V. Diagnóstico, cirugía y seguimiento
VI. Plan de tratamiento
VII. Observaciones, modificaciones de dosis y seguimiento
VIII. Definiciones de criterios de respuesta
IX. Directrices para terapia de láser y crioterapia
X. Directrices quirúrgicas
XI. Directrices radioterapéuticas
XII. Patología (directrices de riesgo)
XIII. Cuidado de soporte
XIV. Análisis estadístico
XV. Bibliografía
XVI. Apéndices
I. a. Estadios ocular (Reese-Ellsworth) y Global (St Jude)
b. Estadio ocular internacional ABC
II. Clasificación Propuesta de Retinoblastoma (Chantada)
III. Diagnóstico inicial
IIIa. Cuestionario Inicial
IV. Hojas de seguimiento
V. Escala de toxicidad
Estadio Reese-Ellsworth I, II, III (global I)
b. Estadio Reese-Ellsworth IV y V (Global I) y
VI. Esquema de quimioterapia
VII. Algoritmos de tratamiento por Estrato
VIII. Patología y tratamiento según patología
IX. Record del Examen bajo Anestesia. (Oftalmólogo)
X. Campos de radioterapia

Retinoblastoma II 2007

Tratamiento de Retinoblastoma por estadio.
Disminución de terapia en estadios tempranos RE I-III, quimioterapia pre-enucleación en buftalmos y evaluación de patología después de la enucleación

Un estudio prospectivo

I. OBJETIVOS GENERALES

1.. Estudiar la preservación de visión, la curación y la sobrevida de niños diagnosticados con retinoblastoma (local, metástasis loco-regionales y diseminado) en pacientes de AHOPCA, mejorando la sobrevida total de 60% a 70%.

2. Estudiar el efecto de disminución de terapia en pacientes con retinoblastoma en estadio 1 global (Reese-Ellsworth I – III) usando únicamente vincristina y carboplatino con control local (termocoagulación con láser y/o crio) , conservando visión.

3. Estudiar el uso de quimioterapia antes de la enucleación en pacientes con buftalmos

4. Ofrecer tx paliativo a pacientes con retinoblastoma metastático a distancia (estadio IV)

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Definir el efecto de factores patológicos que determinan el pronóstico clínico en retinoblastoma en AHOPCA.
   a. invasión de cuerpo ciliar y/o cámara anterior
   b. diseminación local vs. Masiva a coroides
   c. siembras vítreas y/o siembras subretineanas
   d. aposición a lamina cribosa vs. Atraviesa lamina cribosa

2. Colección de tejido ocular (retina) para estudios moleculares en SJCRH (requiere aprobación por comités de ética locales) (A cumplirse por país).

3. Determinar los factores de riesgo que determinan el diagnóstico tardío y el abandono en pacientes con retinoblastoma en AHOPCA. Diseñar un programa de educación para personal médico y paramédico para el diagnóstico tardío y un programa de intervención para prevenir el abandono de tratamiento. (A cumplirse por país)

II. ANTECEDENTES

El retinoblastoma es el tumor del ojo más común de la niñez. Es el noveno tumor más común de la niñez[1]. Alrededor de 40% de los pacientes tienen el subtipo heredado (25% bilateral y 15% unilateral). El patrón de herencia del retinoblastoma es autosomal dominante. Este patrón está asociado con la deleción o mutación germinal del gen del retinoblastoma (RB1) en el cromosoma 13q. RB1 es el primer gen supresor de tumores descrito en la literatura. Los retinoblastomas unilaterales o esporádicos no tienen mutaciones o deleciones germinales del gen RB1, pero sufren mutaciones somáticas del gen RB1[1].

Retinoblastoma en el mundo

Pawlak[2] reportó en 1975 que Brasil tenía una alta incidencia de retinoblastoma comparado con EEUU. En estudios poblacionales, el retinoblastoma ha sido reportado como más común en países en vías de desarrollo comparado con países industrializados [3,4]. Reportes de India [5] y África [6,7] han identificado una alta prevalencia de retinoblastoma, con una incidencia de 6-8 por millón (3 veces más frecuente que EEUU). En Latinoamérica, Argentina han reportado incidencias mayores que las del hemisferio del norte.

Gómez-Martínez[8] reportó 412 pacientes de México con retinoblastoma (1972-1994). Veinticinco por ciento eran bilaterales con una alta incidencia de metástasis extraoculares.

Retinoblastoma en Centro América

En países en vías de desarrollo, se reportó una alta incidencia de tumores esporádicos o no-hereditarios – 85%[2,5]. No se conocen las causas de la variación geográfica en la incidencia de retinoblastoma. Varios autores sugieren que exposiciones a agentes infecciosos o noxas del ambiente pueden causar mutaciones somáticas del gen Rb intra útero o durante la infancia (pero no mutaciones heredadas)[3,4].

En un estudio retrospectivo de Guatemala[9] sobre cáncer pediátrico reportó el retinoblastoma en 3er lugar después de leucemia y enfermedad de Hodgkin. El 89% de los casos fueron esporádicos (comunicación personal, SLF). En pacientes entre las edades 0-13 años, 38 casos fueron retinoblastoma, de 426 casos de cáncer[9]. Veintiocho de 38 (74%) fueron diagnosticados entre las edades de 2 y 8 años. Esta distribución etaria es muy diferente a la de países industrializados donde la mayoría de niños son diagnosticados antes de la edad de 3[1]. Una alta proporción de pacientes tenían enfermedad intracraneana (13 de 38 pacientes de Guatemala).) y murieron todos. Diecisiete de 25 del total (68%) están vivos luego de tratamiento (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia). La sobrevida fue de 55%, mucho menor que la de países industrializados (>90%)[1].

El más reciente estudio prospectivo de retinoblastoma en pacientes de Centro América (descrito abajo y en manuscrito) demuestra que el tratamiento de retinoblastoma en poblaciones en vías de desarrollo es posible; utilizado protocolos actualizados conteniendo quimioterapia, terapia local con láser, crioterapia y radioterapia.

Diagnóstico del retinoblastoma

El retinoblastoma se presenta en su etapa temprana con leucocoria (52-62%) o estrabismo (18-22%). Otras manifestaciones incluyen anisocoria, hifema, heterocromia, hipopión, lagrimeo, cataratas y nistagmo (2-10%). En sus formas más avanzadas, proptosis y perforación del globo conllevan con más frecuencia a la ceguera. El diagnóstico definitivo se hace a través de un examen fundoscópico con las pupilas dilatadas y bajo anestesia general. El examen debe cubrir todos los cuadrantes del ojo con fotografías (idealmente) o esquemas de la distribución del tumor. La clasificación de Reese-Ellsworth estratifica el tamaño del tumor con la posibilidad de visión (Apéndice I), siendo el grupo I él de mejor probabilidad de visión y el grupo V con peor probabilidad de visión. La meta del oftalmólogo es de conservar la visión. Sin embargo, en enfermedad avanzada (estadios V de Reese-Ellsworth) regularmente la retina se encuentra desprendida o destruida; por lo que la enucleación es inevitable. En el caso de enfermedad familiar con mutaciones o deleciones del gen Rb, ambos ojos pueden estar afectados aunque sólo un ojo tenga síntomas. Exámenes bajo anestesia en forma regular son esenciales hasta la edad de 5-8 años para reconocer la enfermedad bilateral. Sin embargo, el riesgo de enfermedad bilateral disminuye significativamente después de la edad de 18 meses. La glándula pineal puede estar involucrada (retinoblastoma trilateral o pineablastoma) debido a los remanentes embrionarios similares a retinoblastos. Pacientes con tumores de la glándula pineal siempre tienen deleción germinal del gen Rb.

Patología del globo enucleado

La patología del globo ocular enucleado siempre ha sido esencial para determinar el riesgo de diseminación fuera del la órbita. La existencia de células tumorales más allá de la lámina cribosa, invasión de la cámara anterior, invasión del cuerpo ciliar o glaucoma avanzado correlaciona con diseminación fuera del globo. El 15% de estos pacientes desarrollan metástasis a distancia o locales y por ende llaman al uso de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, la invasión extensa de la coroides aun es controversial si correlaciona con riesgo de metástasis. Shields et al[22] reportó alto riesgo a metástasis cuando existe invasión masiva de coroides asociado e invasión al nervio óptico concomitante. Sin embargo, Karcioglu et al[23] de Arabia Saudita reporto los resultados patológicos de 261 pacientes encontrando correlación entre la invasión masiva de la coroides y enfermedad metastático en 182 pacientes enucleados y enfermedad metastático a líquido cefalorraquídeo, médula ósea y hueso (p=0.02), no así en invasión del nervio óptico. Khelfaoul et al[24] de Francia estudió 172 pacientes y encontró que la invasión masiva del coroides e invasión más allá de la lámina cribosa correlacionaron con recidiva del retinoblastoma a la órbita o metastático. Sin embargo, Kopelman[27] considera (en un estudio de 361 casos) que la invasión a coroides no afecta

pronóstico; pero no específica si esta invasión era local o masiva. Uusitalo et al también reporto necesidad de quimioterapia en pacientes con tumor al corte del nervio óptico o invasión masiva de la coroides. Diseminación subretiniana y siembras vítreas han sido reportadas como riesgo de recidiva por Shields CL[25] y Demirci H[26] en 50% de los ojos tratados con quimioterapia sin radioterapia.

Nuestra población presenta al diagnóstico con enfermedad avanzada y ojos muy grandes que si enucleados al diagnóstico traen alto riesgo de romperse y contaminar la órbita (buftalmos). Hay asimismo una alta chance de que se obtenga un cabo del nervio óptico corto en estos pacientes con buftalmos. Estos pacientes podrían beneficiarse de quimioterapia neo adyuvante antes de enuclear el ojo no vidente. Es de gran importancia, considerando los reportes de riesgo de recidiva de Shields[25] y Demirci[26] el estudiar prospectivamente, el impacto sobre sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total considerando la localización del tumor e invasión a estructuras de riesgo como coroides, humor vítreo, subretina y nervio óptico.

Tratamiento del retinoblastoma.

Originalmente, el tratamiento para retinoblastoma consistía de radioterapia en los casos en casos donde se podía conservar la visión. La enucleación en estadios avanzados con o sin radioquimioterapia era el tratamiento si existía invasión de la lámina cribosa, invasión local o metástasis distales. Cuando el tumor se detectaba temprano, usualmente se daba crioterapia y/o radioterapia (40cGy) al ojo con curación completa. Sin embargo, después de 30 años de experiencia, las probabilidades de tumores secundarios malignos locales debido a la radiación son de 25-35%[1,32]. A pesar de los altos índices de curación (80-95%), la probabilidad de desarrollar tumores secundarios aumenta anualmente, más aún en los pacientes con retinoblastoma bilateral o familiar con mutaciones germinales del gen Rb (51% a 50 años). Estos tienen alta tendencia a desarrollar osteosarcomas y otros tumores mesenquimales aún fuera del área irradiada. Además, debido a su temprana edad, y las dosis altas de radiación, la probabilidad de defectos del crecimiento óseo (hipoplasia de la órbita y área facial), atrofia muscular, cataratas, atrofia del nervio óptico y retinopatía son problemas que ocurren a corto y largo plazo. Es por ello que existen esfuerzos para eliminar la radioterapia del tratamiento del retinoblastoma. Sin embargo, en casos de enfermedad avanzada (diseminación a la órbita, SNC y metástasis distales), el tratamiento con radioterapia es inevitable.

El uso de quimioterapia en casos avanzados (con reducción del tamaño de los tumores intraoculares) sugiere que los tumores intraoculares tempranos con posibilidad de visión podían tratarse con quimioterapia solamente. Abramson et al [10] fue el primero en reportar resultados favorables al utilizar vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida. Otros han reportado reducción en el tamaño de los tumores con este régimen [11]. Para el tratamiento de enfermedad avanzada, otro régimen ha sido evaluado extensivamente: vincristina, etopósido y carboplatin. Estos agentes penetran al SNC en forma substancial. Doz et al[12] reportó un grupo de pacientes con retinoblastoma avanzado y tratamiento moderno (n=33). Veinte pacientes tenían enfermedad orbital y 13 pacientes tenían enfermedad intracraneana. Treinta y tres recibieron quimioterapia solamente y 23 recibieron quimioterapia y radiación. La sobrevida total fue mala (34% a 15 meses). Es así como, Doz et al[13] reporta un estudio de Fase II con vincristina, etopósido y carboplatin sin radiación en pacientes con enfermedad extraocular, pero no intracranena. El régimen bien tolerado con respuesta en el 85% de los pacientes.

Para el tratamiento de enfermedad temprana, Murphree et al[14] reportó 136 pacientes consecutivos con enfermedad intraocular. Todos fueron tratados con vincristina, etopósido y algunos con carboplatin más láser hipertérmico. También realizaron exámenes bajo anestesia secuénciales. El éxito del tratamiento se midió a través de la eliminación completa del tumor sin necesidad de enucleación o radiación. Todos los pacientes con Reese-Ellsworth grupo 1 y 2 fueron tratados exitosamente, al igual que 2 de 4 pacientes con grupo 3. Los pacientes del grupo 5ª (sin sembrado vítreo) también fueron tratados exitosamente. Además, varios autores[28,29] han probado que es posible curar el retinoblastoma temprano) 85-90% sin usar radioterapia (conservando el globo) usando solamente quimioterapia y terapia local (láser o crioterapia). Aquellos con sembrado vítreo necesitaron enucleación y/o radioterapia. Gallie et al[15] reportó el mismo régimen con ciclosporina, que inhibe la proteína MRD. Muchos de los retinoblastomas tienen una alta incidencia de la proteína de resistencia múltiple (MDR). Ellos proponen que la inhibición de esta proteína con ciclosporina que aumentar la efectividad de la quimioterapia. Treinta y un pacientes que hubiesen sido enucleados han sido tratados con este régimen. Ninguno ha tenido diseminación extraocular.

Con más experiencia y estandarización de tratamientos, la visión y más ojos han sido salvados. Shields et al (con el uso de Vcr, VP-16 y carboplatin más tratamiento focal, logro salvar 80% de ojos con estadios RE I-IV y 53% de ojos con estadio V. Sin embargo, solamente 10% de los RE I-IV y 54% de los estadios V recibieron radioterapia[33,34]. Schefler et al ha tenido resultados aun mejores, aplicando las mismas 3 drogas con láser diodo: 86% evitaron enucleación (todos los ojos RE I-IV y 83% de los estadios V. Ningún paciente recibió radioterapia. La visión fue preservada en todos excepto 1 con solamente percepción de luz. Lo mas importante es que la mayoría de pacientes recibió láser a la macula. Las complicaciones siempre ocurrieron pero no asociadas a láser[35].

Regularmente, los pacientes con retinoblastoma unilateral son enucleados porque son diagnosticados mas tarde y en RE avanzado. El uso de quimioreducción con tx local (crioterapia, termoterapia o fotocoagulación) ha sido reportado. Shields et al [36] reportó 18 de 30 ojos I-IV and 12/30 stage V. Once porciento de pacientes con estadios tempranos necesitaron radioterapia y 50% con estadío V recibieron radioterapia (total de 27% de todos los estudiados). 29% de estadios I-IV y 67% de los estadios V necesitaron enucleación. Se mantuvo buena visión (mejor de 20/200) en todos los pacientes.

El uso de quimioterapia cuando existen factores patológicos de alto riesgo en el ojo enucleado previene las metástasis locales y distantes. Honavar[30] et al probó que el uso de quimioterapia después de la enucleación fue efectivo en prevenir metástasis en 87% de los pacientes. No así, en pacientes con factores de riesgo altos que no se les administró quimioterapia ocurrieron recidivas en 80% de los pacientes estudiados. Chantada et al[41] reporto pacientes con patología de alto riesgo pero después de tx con quimoterapia. Encontró que solamente aquellos con invasión a esclera tuvieron recidiva después de la quimoterapia. Estos resultados no se pueden extrapolar a los resultados de patología antes de quimoterapia.

Los estudios latinoamericanos son escasos. A diferencia de los estudios de primer mundo, la incidencia de enfermedad avanzada es alta. Leal-Leal C et al[16]. de México publicaron los resultados de un estudio retrospectivo desde 1983 hasta 1998. 552 casos fueron evaluados. 72% eran unilaterales (edad de diagnostico fue 31m para el unilateral y 19m para el bilateral. Encontraron que 46% tenían estadio III o IV al diagnóstico (diagnóstico tardío). Además, que el grado de marginalización afectó la eficacia de tratar a los pacientes. Aquellos con mejores recursos económicos sobrevivieron mejor.

Varios pacientes de Costa Rica han sido tratados con vincristina, epirubicina y ciclofosfamida entre los años 1982 y 1992 (comunicación personal, José Barrantes). La respuesta a este régimen fue muy pobre. Sin embargo, la penetración de epirubicina al SNC no se conoce. Es por ello que desde 1993, el régimen de elección es vincristina, etopósido y carboplatin, con resultados excelentes.

Estudios sobre reducción de quimioterapia para retinoblastoma

Los excelentes resultados con vincristina, etopósido y carboplatino han impulsado reducción de quimioterapia. La toxicidad medular de epipodofolotoxinas es relativamente alta, en especial la producción de leucemias mieloides y mielodisplasias secundarias, La susceptibilidad es más acentuada en niños y adultos de ascendencia hispana[17]. Rodríguez-Galindo et al[18] estudio 25 pacientes y 43 ojos. Todos con estadio RE I – V y global 1. La remisión completa se logró a 2 años en 60% de los pacientes RE I – III. Sin embargo, solamente en 26% de aquellos con estadios IV y V. 44% todavía requirieron de radioterapia. Aun así se logro salvar visión en 80% de los pacientes con estadio I – III y 52% de aquellos con estadios IV y V. El propósito de salvar visión y disminuir terapia se logró en este estudio. Gündüz et al [31] realizó un estudio en pacientes con RE V, disminuyendo el número de ciclos de quimioterapia (6 a 2 ciclos) y utilizando vincristina, etopósido y carboplantino. 75% de los pacientes que recibieron solamente 2 ciclos necesitaron de radioterapia, mientras solo 36% de los que recibieron 6 ciclos lo necesitaron. Además, más globos fueron salvados con 6 ciclos que 2 ciclos. La reducción de terapia en pacientes a través de la reducción del número de ciclos no es aconsejable. Beck et al ha también demostrado que usando etopósido y carboplatino sin vincristina es posible alcanzar respuestas intraoculares[37].

Estadiaje del retinoblastoma

El sistema de estadiaje Reese-Ellsworth para los tumores intraoculares fue diseñado para la evaluación de respuesta con radioterapia. Como la mayoría de grupos usa quimioreducción hoy en día, el Congreso Internacional de Retinoblastoma en Paris (2003)[38] propuso un nuevo sistema que evalúa la probabilidad de curación con quimioreducción con tx locales – Clasificación Internacional de Retinoblastoma: A, B, C, D y E. Los estadios más altos son más difíciles de curar y correlacionan mejor con resultados terapéuticos. El Apéndice Ib es una correlación de Reese-Ellsworth y el estadio internacional. Con la disminución de casos con diseminación fuera del globo, el estadiaje de Ellsworth o St Jude no

correlacionan con resultados terapéuticos ya que la evaluación y tratamiento según riesgo patológico. Chantada et al[40] en conjunto con representantes de Norte América y Sur América propusieron un estadiaje global que representa los resultados a tratamiento (sobrevida) mejor que otros anteriores.

Resultados del primer estudio prospectivo terapéutico de retinoblastoma en Centroamérica (AHOPCA)
En 1999 se lanzó el primer estudio terapéutico prospectivo en Centroamérica a través de AHOPCA (Asociación de Hemato-oncología Pediátrica de Centroamérica) (manuscrito en desarrollo, Sandra Luna-Fineman). Todos fueron estatificados con Reese-Ellsworth para visión y globalmente. Todos fueron tratados con solamente enucleación o con quimioterapia, láser/crio ± radioterapia para estadios globales mayor de I. La quimioterapia contenía 3 drogas: vincristina, carboplatino y etopósido. Aquellos ojos con estadio RE Va o Vb pero muy grandes o friables se les administró quimioterapia pre enucleación. El láser o crioterapia solamente se pudo administrar en Guatemala. En estadios globales II a IV se aplicó radioterapia.

Se diagnosticaron desde 1999 – 2002 150 pacientes, 45% masculinos y 94% menores de 6 años de edad. Cuarenta y 9% eran de Guatemala, 23% de el Salvador, 15% de Honduras y 13% de Nicaragua. 112 (75%) fueron unilaterales y 25% bilaterales. Solamente 61 pacientes (41%) tuvieron estadio global I localizado al globo ocular. Sesenta y tres (42%), 18 (12%) y 8 (5%) tuvieron estadios global II, III y IV, respectivamente. El tratamiento fue heterogéneo; sin embargo todos recibieron vincristina, etopósido y carboplantino y el control local fue radioterapia para casos avanzados y láser/crioterapia en casos localizados. La sobrevida para estadio global 1 fue 95% a 60meses; comparado a 75% a 60 meses en estadio II y 25% a 50 meses en estadio III. Nuestro estudio encontró un alto porcentaje de abandono (26%), siendo más alto en estadios más avanzados.

Diagnóstico tardío y abandono de tratamiento en retinoblastoma
El diagnóstico temprano de cualquier malignidad correlaciona con un mejor riesgo de curación. El retinoblastoma es altamente curable cuando es detectado dentro del globo ocular. El salvar visión del ojo u ojos afectados se ha convertido hoy en la meta a vencer. Sin embargo, el diagnóstico tardío (meses a semanas) es todavía un problema. Abramson et al[19] y Haik et al[20] han demostrado que no solo es posible salvar visión, pero que el diagnóstico en estadios RE IV y V, correlacionan con perdida de visión y ojos. No es la visita al oftalmólogo que retrasa el diagnóstico, sino la referencia del médico al oftalmólogo o la falte de conocimiento de la familia la que retrasa el diagnóstico[21].

Leal-Leal[39] et al encontró la falta de conocimiento de los médicos primarios o pediatras y retraso en la referencia a los hospitales oncológicos, causa diagnostico tardío en México, causando enfermedad extraocular y metastásica.

El abandono de tratamiento después del diagnóstico todavía es un problema muy prevalente en Centro América. Es aun más alto en retinoblastoma (Guatemala, el 29-33% de pacientes con retinoblastoma abandonan y sólo 20% regresan luego de abandonar). Las causas específicas se desconocen y necesitan ser investigadas.

Este estudio prospectivo incorpora pacientes nuevos diagnosticados con retinoblastoma de todos los estadios. El tratamiento incluirá terapia de láser y/o crioterapia, quimioterapia y radioterapia. Los pacientes serán reclutados de los centros de cáncer infantil de Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panamá y Republica Dominicana. Datos sobre la historia familiar, presentación clínica, estadio inicial serán recolectados**. El régimen usado para estadio I con estadio del globo Reese-Ellsworth I, II, III – *únicamente* vincristina y carboplatino con láser o crioterapia dependiendo de la disponibilidad de cada país. Para estadio global I con estadio del globo Reese-Ellsworth IV y V y estadios globales II, III y IV – vincristina, etopósido y carboplatino. Se usará radioterapia en los estadios globales II, III y IV.**

III. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Este es un estudio prospectivo sobre la epidemiología, estadio, tratamiento y resultados del tratamiento de niños diagnosticados con retinoblastoma en Centro América (los países participantes serán Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y República Dominicana). El estadío ocular será adjudicado conforme al método de Reese-Ellsworth (Apéndice Ia) y estadiaje Internacional (Apéndice Ib). El estadio global o de St Jude será adjudicado dependiendo de la diseminación del tumor (Apéndice Ia): estadio I: tumor intraocular confinado a la retina; estadio II: enfermedad orbital; estadio III:

metástasis intracranealas; y estadio IV: metástasis hematógenas (médula ósea, hueso, pulmón, hígado, otros). El estadiaje global de Chantada será usado para comparación con nuevos estudios. El diagnóstico será determinado por un oftalmólogo con experiencia a través de un examen bajo anestesia. El estadío ocular también podrá ser determinado patológicamente después de enucleación y solamente necesario: exenteración.(Ver Sección V. Diagnóstico y IX. Cirugía). El estadío global será determinado a través de examen físico completo, examen del líquido cefaloraquídeo, médula ósea y estudios radiográficos. (Apéndice II).

DOS regímenes quimioterapéuticos de tratamiento dependiendo de estadio.

1. **Aquellos con estadio del globo Reese-Ellsworth I, II, III recibirán *únicamente* vincristina y carbopatino (Apéndice VIa).**
2. **Aquellos pacientes con enfermedad bilateral con estadio del globo Reese-Ellsworth IV y V en los que se intente salvamento ocular y aquéllos con ojos enucleados con histología de riesgo alto o enfermedad extraocular recibirán vincristina, etopósido y carboplatino (Apéndice VIb).**

Todos los pacientes con enfermedad intraocular y potencial de visión recibirán 24 semanas de quimioterapia. Durante este tiempo, serán examinados bajo anestesia para observar la regresión o progreso del tumor y recibir termoterapia (con láser de argón o diyodo) o crioterapia. Cuando sea posible, se recomienda aplicar la termoterapia o crioterapia el día del tx a una semana después de la quimioterapia. Instituciones que no tengan termoterapia y crioterapia, deben contactar los centros capacitados para control local y referir a los pacientes para evaluación y tratamientos focales. Los pacientes con enfermedad intraocular (estadio I) que no respondan a la quimioterapia serán tratados con cirugía y/o radioterapia.

Régimen Quimoterapéutico

Estadios Reese-Ellsworth I, II y III recibirán únicamente vincristina y carboplatino
Estadios Reese Ellsworth IV y V, histología de riesgo y enfermedad extraocular recibirán vincristina, carboplatino y etopósido

Ciclo	**1**				**2**				**3**			
Seman	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
	V				V				V			
	EEE*				**EEE***				**EEE***			
	CB				CB				CB			
	Crio/ láser				Crio/ láser				Crio/ Láser			
												EVAL 1
Ciclo	**4**				**5**				**6**			
Seman	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**
	V				V				V			
	EEE*				**EEE***				**EEE***			
	CB				CB				CB			
	Crio/ láser				Crio/ láser				Crio/ láser			**EVAL 2**

Si más de 10kg:
V = vincristina 1.5mg/m^2/dosis
E* = etopósido 100mg/m^2/dosis x 3 días
CB = carboplatin 500mg/m^2/dosis

Si menos de 10kg:
vincristina 0.05mg/kg/dosis
etopósido* 3.3mg/kg/dosis x días
carboplatin 16.6mg/kg/dosis

Los pacientes también responderán a un cuestionario (Apéndice IIIa) para investigar la historia familiar. Esta hoja primaria también tendrá información básica sobre la presentación, y estadio. .

Los pacientes serán seguidos longitudinalmente por uno de los oncólogos pediátricos de los centros médicos participantes. **Todos los pacientes diagnosticados con retinoblastoma serán seguidos clínicamente aunque no se les aplique crioterapia, terapia de láser, quimioterapia y/o radioterapia. Cada paciente tendrá una papeleta de seguimiento (Apéndice IV). Esta tendrá información sobre la terapia, infecciones, datos de laboratorio, estado nutricional y resultados al tratamiento. El seguimiento durante la terapia (quimioterapia o radioterapia) será no menos que cada mes. Después de terminar la terapia, el paciente será visto cada mes por 1 año, luego cada 3 meses por 1 año y luego 4 veces al año hasta la edad de 6 años. El médico responsable del paciente mandará a la Dra. Luna-Fineman cada 6 meses los resultados de cada evaluación (2nda hoja del Apéndice III).** El paciente será visto no menos que 2 veces al año hasta la edad de 10 años. Cada institución usará un oftalmólogo local con experiencia para el seguimiento de los tumores intraoculares usando los mismos intervalos mencionados arriba (ver Sección VII. Observaciones y Seguimiento).

A todos los pacientes (padres de familia o custodios) participantes se les dará un documento de participación en el estudio describiendo los propósitos del estudio, procedimientos necesarios, tratamientos incluyendo cirugía, quimioterapia, radioterapia y el seguimiento necesario. Solamente los que acepten participarán en el estudio.

IV. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Elegible

1. Todo paciente nuevo diagnosticado con retinoblastoma (unilateral o bilateral) con cualquier estadio entre las edades de 0-18 años. Diagnostico debe ser por oftalmólogo si no hay patología, o patología si el ojo fue enucleado
2. Si el paciente tuvo la enucleación fuera de la institución participante, **sólamente será elegible si la patología del ojo puede ser revisada.**
3. El intervalo entre la cirugía y primera visita al Centro Oncológico no más de 4 semanas
4. Estatificación completa: Reese-Ellsworth, Ocular Internacional, global de St Jude y global Chantada.
5. El paciente debe tener una función hepática adecuada, definida como bilirubina $\leq$ 3 x normal, y SGOT/SGPT $\leq$ 3x normal.
6. El paciente debe tener una función renal adecuada, definida como creatinina $\leq$ 3x normal.
7. El guardián legal debe firmar un consentimiento informado.

No elegible

1. Todo paciente previamente tratado con quimioterapia y/o radioterapia con diagnóstico de retinoblastoma o sin patología del ojo enucleado.
2. La función renal y hepática anormal.

V. DIAGNOSTICO, CIRUGIA Y SEGUIMIENTO

El diagnóstico de retinoblastoma será a través del examen bajo anestesia en casos de enfermedad intraocular o patológica de ojos enucleados. Un oftalmólogo con experiencia hará un examen ocular bajo anestesia ambos ojos. El estadío ocular lo determinará el oftalmólogo basándose en la clasificación de estadío ocular de Reese-Ellsworth (Apéndice I) y estadio ocular Internacional. El estadío debe de hacerse antes de empezar el tratamiento. El estadio global se hará a través de examen físico, radiografías y médula ósea (Apéndice II). El estadío global lo determinará el oncólogo pediátrico tratante. Apéndices Ia, Ib, II. Todos los pacientes deberán de tener un estadío global antes de la cirugía.

ESCENARIOS PARA RETINOBLASTOMA INTRAOCULAR:

- Pacientes con retinoblastoma unilateral y sin visión deberán, preferente, ser enucleado.
- Si el retinoblastoma es unilateral con visión, se tratara de dar quimioreducción.
- Si el retinoblastoma es bilateral y visión en ambos ojos, se dará quimioreducción.
- Si el retinoblastoma es bilateral, y un ojo esta sin visión, se enucleará el ojo no vidente y dará quimioreducción al otro ojo.
- Si el retinoblastoma es bilateral sin visión, se enucleará el peor ojo y dará quimioreducción al otro ojo..

- Si el ojo tiene buftalmos, dar 2 ciclos de quimioterapia y luego se enucleará.
- Si la familia rehúsa enucleación, se iniciara tratamiento con quimioterapia y la familia recibirá terapia psicosocial y contacto con otros niños con retinoblastoma y sus familias

ESENARIOS PARA RETINOBLASTOMA EXTRAOCULAR

- si tiene enfermedad loco-regional (órbita, nervio óptico o ganglios pre-auriculares) recibe quimioterapia, enucleación y radioterapia.
- si tiene enfermedad al SNC, recibe quimioterapia, enucleación y radioterapia
- si tiene enfermedad metastatica a distancia con intención curativa, recibe quimioterapia, enucleación y radioterapia
- si tiene enfermedad metastatica y la intención es no curativa, recibe solamente paliación con quimioterapia

La decisión sobre la necesidad de cirugía versus quimioterapia será tomada en conjunto con la familia, el oftalmólogo y el oncólogo pediátrico. A los pacientes que sean sometidos a enucleación, se tratará de proveer con: un implante y una prótesis ocular.

El seguimiento del paciente será con los estudios descritos en el Apéndice II, según estadio, cad 3 meses. El médico responsable del paciente mandará a la Dra. Luna-Fineman cada 6 meses los resultados de cada evaluación (2nda hoja del Apéndice III). El paciente será visto no menos que 2 veces al año hasta la edad de 10 años. El oftalmólogo anotará el tamaño y lugar de todos los tumores en un esquema de la retina (o fotografía de RetCam) y seguirá al paciente mensualmente, anotando los cambios en el tamaño y la apariencia de todos los tumores. El estadio global lo hará el oncólogo pediátrico usando examen físico, examen del líquido cefaloraquídeo, médula ósea y estudios radiológicos (Apéndice II).

Para educación, estandarización y manejo apropiado de todos los pacientes con retinoblastoma en este protocolo, todo paciente elegible y registrado en el protocolo será presentado en la sesión mensual de Cure4Kids.

VI. PLAN DE TRATAMIENTO

El tratamiento será determinado según la lateralidad, el estadio intraocular, y el estadio global del paciente (ver ALGORITMO, Apéndice VII). En términos generales, los pacientes se pueden clasificar en 7 estratos **(buftalmos ver estrato X, pagina 12).**

1. ESTRATO A: *Retinoblastoma Unilateral sin Evidencia Clínica de Enfermedad Extraocular*

En general, la inmensa mayoría de pacientes con retinoblastoma unilateral son diagnosticados con enfermedad avanzada intra o extra ocular y sin visión. Por lo tanto, el tratamiento recomendado es la **enucleación primaria**. El tratamiento posterior a la enucleación dependerá del estadio global del paciente y resultados de la patología (b. ver abajo). Pacientes con RE Ia-IIIb en estadios muy tempranos se puede intentar no enucleación y preservar visión usando quimioterapia y tratamiento focal. (a. ver abajo)

Pacientes con retinoblastoma intraocular con RE Ia-IIIb (Int. A-B) se dará quimioterapia con dos drogas más control local **(Brazo A.1)**.

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días)(solamente 2 drogas) por 6 ciclos*

  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo

- *Evaluación bajo anestesia general (EBAG) con cada ciclo , y se decide después del ciclo 2 y 6:*

Enucleación si enfermedad progresiva y tratamiento seguirá dependiendo de Patología en estrato A
Control local: Es muy necesario, durante EBAG, crioterapia, termoterapia o braquiterapia a discreción y disponibilidad de cada centro.

- **Enucleación o EBRT temprana si NO hay respuesta** (enfermedad activa al final de tratamiento, o progresión).

* Si no hay posibilidades de control local, hay que contactar centro de referencia al diagnóstico para programar tratamientos y/o radioterapia orbitaria temprana.

Pacientes con retinoblastoma intraocular RE IV y V (Int. C, D, E), que vayan a enucleación, recibirán tratamiento adyuvante con en función de los hallazgos histológicos (ver patología):
Patología riesgo estándar: Observación
Patología de alto riesgo: Infiltración masiva de coroides, cámara anterior, cuerpo ciliar/iris, esclera sin atravesarla, nervio óptico post-lamina (pero no corte nervio) Ver directrices patológicas: Los pacientes recibirán 6 ciclos de quimioterapia con VCE (Brazo A.2).

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días) por 6 ciclos.* ***NO se da radioterapia.***

  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo

Patología Positiva fuera del Globo: Aquéllos pacientes con afectación del nervio óptico a nivel del corte, o invasión trans-escleral, recibirán además radioterapia a órbita y nervio óptico (estadio Global es ahora II). Pasa a ESTRATO D (Brazo D.3).

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días)por 6 ciclos*

  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo

- *Radioterapia: Radioterapia a orbita y nervio óptico (45 G)después de 6 ciclos de quimioterapia (Directrices Radioterpapéuticas X; 1.*

2. ESTRATO X: Retinoblastoma Unilateral con Buftalmos (ojo no vidente con ojo grande)

Pacientes con retinoblastoma unilateral, localizada al globo sin visión RE Va y Vb, Int. E), con globo ocular agrandado al extremo que es imposible enuclear sin romper el globo y contaminar la orbita. El tratamiento será (después de estadificacion por imágenes y EBA) con 2 ciclos de quimioterapia seguido por enucleation. Después se enucleation, se revisara la patología. Todos los pacientes recibirán no menos de 4 ciclos más de quimioterapia (patología de bajo riesgo o de alto riesgo o patología positiva). Aquellos con patologia positiva (fuera del globo) se tratan como estadio SJ II, recibiendo 4 ciclos más de quimiotrapia y radioterapia.

Buftalmos unilateral solamente (sin vision y RE V, Int E) **(Brazo X.0)**:

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días)por 2 ciclos*

  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo

- Evaluar para enucleación. Remover lo más posible nervio óptico y mandar todo a patología.
- Patología: ver abajo

Pacientes con retinoblastoma intraocular RE V y buftalmos después de enucleación, recibirán tratamiento adyuvante con en función de los hallazgos histológicos (ver patología apéndice):

Patología de bajo riesgo: sin factores de riesgo en patología (Brazo X.1).

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días) por **4** ciclos más. **NO** **se da radioterapia.***

  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo.

Patología de alto riesgo: Infiltración masiva de coroides, cámara anterior, cuerpo ciliar/iris, esclera sin atravesarla, nervio óptico post-lamina (pero no corte nervio) Ver directrices patológicas: Los pacientes recibirán un toal de 6 ciclos de quimioterapia con VCE (Brazo X.1).

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días) por **4** ciclos más. **NO** **se da radioterapia.***

  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo

Patología Positiva fuera del Globo: Aquéllos pacientes con afectación del nervio óptico a nivel del corte,y/o invasión trans-escleral, recibirán quimioterapia y radioterapia a órbita y nervio óptico (estadio Global es ahora II). Pasa a ESTRATO D) (Brazo D.3).

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días)por **4** ciclos*

  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo

- *Radioterapia: Radioterapia a orbita y nervio óptico (45 G)después de 6 ciclos de quimioterapia (Directrices Radioterpapéuticas X; 1.*

3. ESTRATO B*: Retinoblastoma Bilateral Intraocular Temprano*

Este estrato esta formado por aquéllos pacientes con enfermedad bilateral en los que ambos ojos son RE I-III. (Int. A-B) Estos pacientes van a recibir 6 ciclos de quimioterapia con vincristina y carboplatino y terapia focal agresiva. Pacientes con enfermedad progresiva, recibirán radioterapia externa o enucleación. **(Brazo B.1)**

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días)(solamente 2 drogas)*

  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo

- *Evaluación bajo anestesia general (EBAG) con cada ciclo , y se decide después del ciclo 2 y 6:*

Control local: Es esencial, durante EBAG, crioterapia, termoterapia o braquiterapia a discreción y disponibilidad de cada centro

*Si no hay posibilidades de control local, hay que contactar al centro de referencia en el momento del diagnóstico para programar tratamientos y/o radioterapia orbitaria temprana (al concluir los 6 ciclos)

Enucleación si enfermedad progresiva y tratamiento seguirá dependiendo de Patología en estrato A

- **Enucleación o EBRT temprana si NO hay respuesta completa** (enfermedad activa al final de tratamiento, o progresión).

4. ESTRATO C: *Retinoblastoma Bilateral Intraocular Avanzado*

Este estrato está formado por aquellos pacientes con enfermedad bilateral en los que por lo menos un ojo es RE IV-V (Int. C-D). El tratamiento para estos casos es complejo y debe ser individualizado. Por lo general, después de una evaluación inicial cuidadosa, debe decidirse qué ojos son candidatos a un salvamento ocular, y **enuclear primariamente** aquéllos ojos **no videntes** que se consideren no salvables (grupo E de la clasificación internacional). Una vez tomada la decisión de salvamento ocular, en líneas generales se distinguen 2 situaciones: **a. avanzado en ambos ojos y b. avanzado en un ojo y temprano en el otro.**

Pacientes con enfermedad intraocular avanzada en ambos ojos (RE IV-V o Int. C-D Bilateral). En estos casos, el equipo tratante debe hacer una evaluación muy cuidadosa del potencial de visión del ojo más avanzado. Si dicho potencial es bajo, lo más recomendable es la enucleación del ojo avanzado y concentrar los esfuerzos terapéuticos en el ojo menos avanzado. Además, debe examinarse la patología del ojo enucleado (ver patología). En estos casos, se recomienda tratamiento con 6 ciclos de quimioterapia con vincristina, carboplatino y etopósido, con terapias focales agresivas. **(Brazo C.1)**

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días) por 6 ciclos*

  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo.
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo.

- *Evaluación bajo anestesia general (EBAG) con cada ciclo , y se decide después del ciclo 2 y 6:*

Enucleación si enfermedad progresiva y tratamiento seguirá dependiendo de la patología.
Control local*: Es muy necesario, durante EBAG, crioterapia, termoterapia o braquiterapia a discreción y disponibilidad de cada centro
EBRT temprana si NO hay respuesta completa (enfermedad activa al final de tratamiento, o progresión).

* Si no hay posibilidades de control local, contactar centro de referencia al diagnóstico para programar tratamientos locales, y considerar radioterapia orbitaria temprana (al concluir los 6 ciclos)

Pacientes con enfermedad intraocular avanzada (RE IV-V, Int. C-D) en un ojo, y temprana (RE I-III, Int. A-B) en otro ojo. En estos casos, el equipo tratante debe hacer una evaluación muy cuidadosa del potencial de visión del ojo más avanzado. Si dicho potencial es bajo, lo más recomendable es la enucleación del ojo avanzado y concentrar los esfuerzos terapéuticos en el ojo menos avanzado.

b.1 Si decisión es no enuclear (Brazo C.2):

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días) por 6 ciclos.*

Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo
Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo

- *Evaluación bajo anestesia general (EBAG) con cada ciclo , y se decide después del ciclo 2 y 6:*

Enucleación si enfermedad progresiva y tratamiento seguirá dependiendo de Patología (ver patología) en estrato A, valorando decisión tomada sobre el otro ojo.

Control local: Es muy necesario, durante EBAG, crioterapia, termoterapia o braquiterapia a discreción y disponibilidad de cada centro

- **Enucleación o EBRT temprana si NO hay respuesta completa** (enfermedad activa al final de tratamiento, o progresión).

b.2 Si enucleación es primaria: Aquí la terapia va a depender de dos factores:

1. Patología ojo enucleado
2. Estadio ojo restante

Con las siguientes posibilidades:

b.2.1. Patología Negativa con estadio del otro ojo RE Ia (Int, A) y tumor periférico: (Brazo C.3)

- *No Quimioterapia,*
- *Control local con crioterapia y/o termoterapia puede ser suficiente.*
  ***** Si no hay posibilidades de control local, contactar centro de referencia al diagnóstico para programar tratamientos.

b.2.2. Patología Negativa con estadio del otro ojo RE Ib-IIIb (Int. B) (Brazo C.4)

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días)(2 drogas) por 6 ciclos*
  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo.

- *Evaluación bajo anestesia general (EBAG) con cada ciclo , y se decide después del ciclo 2 y 6:*

Control local: Es muy necesario, durante EBAG, crioterapia, láser o braquiterapia a discreción y disponibilidad de cada centro.

Decisión sobre Radioterapia (45 Gy a orbita) al final dependiendo de EBAG y evolución del paciente.

* Si no hay posibilidades de control local, contactar centro de referencia al diagnóstico para programar tratamientos y/o considerar radioterapia orbitaria temprana (al concluir los 6 ciclos).

b.2.3. Patología Positiva (ver criterios de riesgo estrato A) y el otro RE I-III (Brazo D.3):
Recibirán 6 ciclos de quimioterapia con VCE, y radioterapia a la órbita afectada y nervio óptico afectado (no ambos) en función de los hallazgos histológicos (ver estrato A).

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días (3 drogas))por 6 ciclos*
  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo

- *Radioterapia: Radioterapia a orbita y nervio óptico si afectación de nervio óptico al corte o esclera (45 Gy)*

- *Evaluación bajo anestesia general (EBAG) con cada ciclo , y se decide después del ciclo 2 y 6 (ojo restante):*

Control local: Es muy necesario, durante EBAG, crioterapia, termoterapia o braquiterapia a discreción y disponibilidad de cada centro.

Si no hay posibilidades de control local, contactar centro de referencia al diagnóstico para programar tratamientos y/o radioterapia orbitaria temprana (al concluir los 6 ciclos)

Decisión sobre Radioterapia (45 Gy a orbita) al ojo restante al final dependiendo de EBAG y evolución del paciente.

5. **ESTRATO D: *Retinoblastoma Extraocular Loco-regional:***
Este estrato está constituido por aquéllos pacientes con enfermedad clínica extraocular locoregional (**a órbita** y/o ganglios pre-auricular o cuello, y/o nervio engrosado o afección al corte). Estos pacientes deben recibir tratamiento agresivo con quimioterapia y radioterapia. LA ESTADIFICACION EXACTA ES ESENCIAL, ASEGURANDO QUE EL LCR Y MEDULA OSEA BILATERAL SEAN NEGATIVOS. Este grupo incluye pacientes con extensión a órbita, ganglios linfáticos pre-auriculares, o nervio óptico engrosado o con afectación a nivel del corte.
(Brazo D.1), (Brazo D.2), (Brazo D.3)

- *Enucleación:* En muchos casos, no es posible realizar una enucleación primaria y se recomienda diferir la enucleación hasta después de tres ciclos de quimioterapia.

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días) total de 6 ciclos)*
  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo.
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo.

- **Debe decidirse si se hace la cirugia y/o radioterapia después de los primeros 3 ciclos de quimioterapia**
- *Radioterapia*: Radioterapia a orbita, nervio óptico y sitios ganglionares afectados. (45 G). La radioterapia puede ser administrada después de 3 ciclos de quimioterapia, al final de los 6 ciclos o a decisión de cada centro de acuerdo a sus facilidades.

5. **ESTRATO E**: ***Intención Curativa. Retinoblastoma Metastático a SNC y/o Diseminado.***

a. Pacientes con Enfermedad Extraocular al Sistema Nervioso Central: Este grupo incluye pacientes con citología positiva de LCR y pacientes con extensión macroscópica a sistema nervioso central. El pronóstico para estos pacientes es muy pobre y la mayoría no son curables. En pacientes con enfermedad avanzada, tratamiento paliativo es apropiado. **Si se considera terapia paliativa, ir a Estrato F.** Si la familia opta por tratamiento con fines curativos, estos pacientes deben recibir enucleación (primaria o secundaria), quimioterapia con 6 ciclos de VCE, radioterapia a órbita y quiasma, y radioterapia craneoespinal.
(Brazo E.1), (Brazo E.2), (Brazo E.3)

- *Enucleación:* En muchos casos, no es posible realizar una enucleación primaria y se recomienda diferir la enucleación hasta después dos a tres ciclos de quimioterapia.

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días) por 6 ciclos.*

Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo
Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo
OPCIONAL Y SOLO SI LCR POSITIVO: Methotrexate: 8mg, 10mg, 12mg intratecal cada ciclo (a edades <1año, <2 años, ≥ 3 años, respectivamente)

- **Debe decidirse si se hace la cirugia y/o radioterapia después de 3 ciclos de quimioterapia**

- *Radioterapia*: Radioterapia a órbita y quiasma (50Gy) y cráneoespinal (36Gy). La radioterapia puede ser administrada después de 3 ciclos de quimioterapia o al final de los 6 ciclos, a decisión de cada centro de acuerdo a sus facilidades.

b. **Pacientes con Enfermedad Extraocular a Distancia:** Este grupo está definido por la presencia de metástasis en huesos, médula ósea e hígado. El pronóstico para este grupo de pacientes también es muy malo, y **terapia paliativa debe considerarse tempranamente**. Si un tratamiento con fines curativos, estos pacientes deben recibir enucleación (primaria o secundaria), quimioterapia con 6 ciclos de VCE, y radioterapia a sitios de enfermedad metastásica. **(Brazo E.4), (Brazo E.5), (Brazo E.6)**

- *Enucleación:* En muchos casos, no es posible realizar una enucleación primaria y se recomienda diferir la enucleación hasta después de uno o dos ciclos de quimioterapia.

- *Quimioterapia: (cada 4 semanas o 28 días)* por 6 ciclos.
  Vincristina: 1.5mg/m^2/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo
  Etopósido: 100mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo
  Carboplatino: 500mg/m^2/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo;
  OPCIONAL Y SOLO SI LCR POSITIVO: Methotrexate intratecal: 8mg, 10mg, 12mg intratecal cada ciclo (a edades <1año, <2 años, ≥ 3 años, respectivamente)

- **Debe decidirse si se hace la cirugia y/o radioterapia después de 3 ciclos de quimioterapia**

- *Radioterapia*: Radioterapia a órbita, quiasma y sitios de enfermedad metastásica (50 Gy). La radioterapia puede ser administrada después de 3 ciclos de quimioterapia o al final de los 6 ciclos, a decisión de cada centro de acuerdo a sus facilidades.

6. **ESTRATO F: *Intención Paliativa*. *Pacientes con Retinoblastoma Metastático a SNC y/o Diseminado***

Este estrato es exclusivamente para pacientes que no son curables y recibirán tratamiento paliativo. El propósito de este estrato es mantener al paciente lo más conmfortable posible, para que tengan una muerte digna y libre de dolor. El tratamiento con quimioterapia es para disminuir dolor y librarlo de síntomas intolerables. La quimioterapia es de dosis baja, de administración sencilla y a dosis que no produzcan efectos adversos. **(Brazo F)**

- Tratamiento de dolor: narcóticos: morfina oral.
- Proporcionar soporte psicosocial y espiritual
- Otros tratamientos paliativos: hidratación, nutrición, dificultad respiratoria (oxígeno), estreñimiento, etc.

- Mantener a la familia cerca. Mejor mandar a casa.
- Quimioterapia: puede darse o no quimioterapia.
  Ciclofosfamida (5mg/kg/dia x 5 dias cada 21- 28 dias
- Radioterapia: El tratamiento para este estadío será únicamente paliativo para tratamiento de dolor de la orbita o las metástasis con campos grandes y a dosis de 3000cGy a 300cGy por día usando técnicas simples

VII. OBSERVACIONES Y MODIFICACION DE DOSIS

Observaciones

Todos los pacientes se les harán estudios para determinar el estadío antes de la cirugía (enucleación o exanteración) (Apéndice II). Durante la terapia todos los pacientes serán examinados no menos que una vez al mes. Luego del diagnóstico, todos los estudios positivos se repetirán cada 3 meses (los pacientes con enfermedad bilateral deben tener una tomografía de cerebro por lo menos cada 6 meses). Antes de cada ciclo de quimioterapia, todos los pacientes se les hará un recuento de sangre (blancos, hemoglobina, plaquetas y diferencial) creatinina, y transaminasas. Los laboratorios se repetirán según las necesidades clínicas.

Las toxicidades basadas en la tabla del Apéndice V se harán con cada ciclo de quimioterapia y radioterapia y anotados en POND.

Modificaciones de las dosis de quimioterapia

Vincristina

Exámenes neurológicos deben realizarse antes de cada ciclo de quimioterapia. Si el paciente desarrolla neuropatía periférica severa (grado III-IV, Apéndice V), la vincristina debe reducirse un 50% por 2 dosis. Si la neuropatía progresa, la vincristina debe pararse hasta una recuperación de 50%. Si el paciente desarrolla secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), la vincristina debe continuar sin disminución de la dosis cuando la SIADH haya resuelto. Si la bilirrubina directa es > 1.5mg/dL pero < 2.5mg/dL, dar 50% de la dosis; pero si el > 2.5mg/dL cancelar la dosis e investigar la causa de hiperbilirrubinemia.

Recuento de neutrófilos o plaquetas bajo

Si al final de 4 semanas después de darse la quimioterapia el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) no es mayor de 1000/mm^3 y las plaquetas no son mayores de 100,000/mm^3, la quimioterapia debe aplazar, incluyendo la vincristina. Si la quimioterapia debe aplazarse por más de 1 semana, las dosis de carboplatino y etopósido del próximo ciclo deben reducirse un 25%. La vincristina no se reduce por Myelosuppression.. Todos los exámenes bajo anestesia y cirugías deben hacerse con plaquetas > 100K.

Todas las toxicidades deben reportarse, incluyendo el grado de toxicidad usando la escala de toxicidad del NCI (Apéndice V) y anotarse en POND. Todas las muertes deben reportarse directamente a SLF, en especial si son secundarias a tratamiento: infecciones, renales, alergias, neurológicas y hepáticas.

Todos los pacientes tendrán una hoja de seguimiento (Apéndice IV), donde se reportaran los resultados de laboratorio, toxicidades, scans y médulas óseas. Todos los eventos significativos incluyendo admisiones por infección, fiebre y neutropenia, transfusiones, estado nutricional (y necesidad de nutrición parenteral o naso gástrica), intervenciones quirúrgicas y resultados de los exámenes oftalmológicos bajo anestesia deben anotarse.

VIII. SEGUIMIENTO Y DEFINICIONES DE CRITERIOS DE RESPUESTA

Únicamente en estadios intraoculares y por el oftalmólogo haciendo el EBA, la respuesta será evaluada después de 2 meses (después del 2ndo ciclo de quimioterapia) y luego del 6to mes (después del 6to ciclo de quimioterapia). En pacientes con estadios globales II-IV, se evaluará a meses 3 y 6. Sin embargo, la

respuesta al tratamiento será evaluada después de 6 meses de quimioterapia y luego de la radioterapia en pacientes con estadio III-IV. Si en cualquier momento hay enfermedad progresiva, el paciente está "fuera de estudio" y se clasifica como fallo de tratamiento. Sin embargo, será seguido para evaluar su resultado final. El médico tratante puede consultar con la Dra. Sandra Luna-Fineman y/o a través de las sesiones de Cure4Kids, acerca del tratamiento a seguir. Todos los cambios de estatus deben anotarse en POND.

Seguimiento después de finalizar el tratamiento
Luego de terminar la quimioterapia y radioterapia, los pacientes serán vistos cada mes para exámenes físicos, exámenes oftalmológicos y de laboratorio necesarios por un año. Todos los exámenes que inicialmente fueron positivos deben repetirse cada 3 meses o con más frecuencia si clínicamente indicado. Después del primer año sin terapia, el paciente será visto cada 2 meses con exámenes bajo anestesia por otro año, luego, 3 veces al año hasta la edad de 6 años y 2 veces al año hasta la edad de 10 años.

Respuesta:
La respuesta será evaluada por el oftalmólogo únicamente en los pacientes con estadío global I (intraocular), y usando exámenes radiológicos y patología en los estadios II-IV.

Remisión completa (RC): resolución completa del tumor o tumores con calcificaciones (usando examen oftalmológico). En estadios II-IV, no siempre hay resolución completa de la masa pero la masa debe aparentar estar totalmente calcificada. El seguimiento cuidadoso con exámenes bajo anestesia es esencial. Si se realiza una enucleación el tumor debe estar completamente necrosado o calcificado y no debe haber tumor en el sitio de corte del nervio óptico. Todas las metástasis deben de haber desaparecido.

Remisión parcial (RP): después de 6 ciclos de quimioterapia, menos que remisión completa en el examen bajo anestesia por el oftalmólogo o radiografías: más de 50% reducción de la masa pero no completo.

Enfermedad estable (EE): ningún cambio en el tamaño de la masa o más de 25% pero menos de 50% reducción de la masa usando examen oftalmológico y radiografías.

Enfermedad progresiva (EP): aumento de un 25% en el tamaño de la masa. Desarrollo de enfermedad subretinal o sembrado vítreo.

IX. DIRECTRICES PARA TERAPIA DE LASER (TERMOTERAPIA) Y CRIOTERAPIA

La termoterapia con láser y la crioterapia se utiliza para ablatir tumores intraoculares. Existen 2 tipos de láser: **argón se usa para fotocoagulación** y el **diiodo para termoterapia**. La técnica y forma de aplicación es muy diferente para cada uno. Contactar Sandra Luna-Fineman para preguntas.

Todos los pacientes con potencial de visión (Reese-Ellsworth grupos I, II y III) serán tratados con quimioterapia (oncólogo pediátrico) y láser o crioterapia (oftalmólogo).(Apéndice I). El oftalmólogo seguirá al paciente mensualmente con exámenes bajo anestesia para evaluar la apariencia del tumor o los tumores (calcificación y/o actividad del tumor**). Si el oftalmólogo observa enfermedad activa, aplicará tratamiento de crioterapia o láser con cada examen bajo anestesia. Los pacientes que reciban láser o crio deben tener plaquetas por arriba de 50-000.**

1. **Láser o crioterapia (ver sección**
   El oftalmólogo hará exámenes fundoscópicos en todos los pacientes se recomienda antes de cada ciclo de quimioterapia. La terapia se aplicará el primer día de la quimioterapia o dentro de una semana después del primer del primer día de quimioterapia. Los tumores activos serán tratados con láser o crioterapia. El oftalmólogo evaluará la evolución de la enfermedad. El seguimiento del paciente será con los estudios descritos en el Apéndice II. El oftalmólogo anotará el tamaño y lugar de todos los tumores en un esquema de la retina y seguirá al paciente mensualmente, anotando los cambios en el tamaño y la apariencia de

todos los tumores. Se harán fotografías cuando sea posible (RetCam o fotografía convencional) Si hay progresión (aumento de más de 25% del tamaño de cualquier tumor, sembrado subretiniano o vítreo) se considera progresión de la enfermedad. El paciente saldrá del estudio paciente recibirá cirugía o radioterapia (pueden comunicarse con la Dra. Luna-Fineman para consultar el caso).

X. DIRECTRICES QUIRURGICAS

La enucleación se practica de forma estándar (descrito abajo) y con cuidado suficiente para evitar que el globo se dañe o explote durante el procedimiento. La enucleación debe practicarse con el objetivo de obtener una sección larga del nervio óptico (más de 10mm) para reducir el riesgo de márgenes quirúrgicas positivas.

En caso de un ojo con glaucoma extremo o muy grande y posiblemente friable, es permitido aplicar 2 ciclos de quimioterapia antes de enuclear.

En el caso de enfermedad extraocular con invasión a tejidos blandos o hueso, se administrará 2 ciclos de quimioterapia seguido por una resección completa. Ocasionalmente habrá necesidad de practicar una exanteración con probable resección ósea.

Enucleación

Antes de la enucleación, el paciente debe recibir un examen bajo anestesia. Esto es necesario para asegurar que: 1. No hay posibilidad de visión en el ojo a ser enucleado; 2. Para poder deprimir el ojo lo suficiente para ver la mitad anterior del ojo; y 3. Examinar el ojo opuesto en busca de enfermedad bilateral. Generalmente, el ultrasonido se realiza durante el examen bajo anestesia para documentar la presencia de las calcificaciones. Nunca debe hacerse una aspiración con aguja, puesto inevitablemente se contaminará la órbita con tumor. Una vez quede confirmado el diagnóstico de retinoblastoma usando el examen clínico, ultrasonido, y TAC de las órbitas, la enucleación puede efectuarse.

Al momento de realizar una enucleación, se coloca un implante integrado. Se realiza un corte de 360 grados en la limbia usando tijeras Wescott. Cada uno de los músculos interrectus se abre usando tijeras de Stevens. Se busca en el aspecto posterior del globo evidencia de extensión extraocular. Cada uno de los cuatro músculos del rectus se aísla y se ata usando un gancho de músculo (sutura de 2,0). La sutura de seda se ata para proporcionar tracción en cada músculo, aislarlo y cortarlo del globo. Los tocones de los músculos se dejan lo más largo posible para poder agarrarlo. Un clamp de tipo mosquito se colocan en el músculo medio y lateral y el globo se mueve hacia delante. El gancho de músculo se usa a lo largo de la media para palpar el nervio óptico y examinarlo. Se jala el nervio con el gancho formado por el músculo, examinando el nervio. Tijeras largas y rectas de Stevens (y no tijeras de enucleación) se pasan por la pared media de la órbita y se corta el nervio a nivel del ápice de la órbita. En todos los casos debe tratarse de remover no menos de 10mm de nervio óptico. El ojo se remueve de la órbita y ésta se examina buscando enfermedad extraocular. El largo del nervio se mide en sala. Un tubo de ensayo de plástico se deposita hasta el fondo de la órbita para ayudar a la hemostasis, presionando el tubo en la órbita no menos de 10 minutos. Si todavía hay sangrado, se coloca una esponja con trombina y se coloca por otros 5 minutos, presionando con el tubo de ensayo. Durante el tiempo que se está aplicando presión a la órbita, otro cirujano envuelve el implante de hidroxiapatita en una esclera donante. Se hacen 4 hoyos en la esclera para cada uno de los músculos rectos. El implante envuelto en la esclera se coloca en el posterior del espacio Tenon. Los 4 músculos previamente imbricados se suturan a los agujeros del implante y se amarran en posición a través del labio de cada agujero. El espacio de Tenon posterior se cierra usando sutura de tipo bolsa. Sutura vertical de colchón se usa para cerrar ambos espacios de Tenon anterior y posterior. La conjuntiva se cierra con sutura corrida 6.0. Una curación de presión se aplica luego de conformarlo al fornix. El parche ocular no debe removerse durante 24-36 horas para reducir el riesgo de hemorragia intracraneana del implante. Después de 36 horas de haber removido el parche, la órbita debe examinarse, se aplica antibiótico a través de los hoyos y se reemplaza el parche. Debe mantenerse el parche a presión por una semana. Seis semanas después, el oculista puede diseñar y colocar una prótesis.

Debe evitarse la exenteración a toda costa, ya que la cosmesis y oportunidad de colocar una prótesis. Consultar con el Investigador Principal y presentar el caso en la reunión de Retinoblastoma en Cure4Kids.

XI. DIRECTRICES RADIOTERAPEUTICAS

La meta de la radioterapia en el tratamiento de retinoblastoma es: 1) preservar la visión, cuando posible, en ojos con enfermedad temprana, y 2) asegurar control local de la enfermedad en la enfermedad avanzada. Estas metas deben considerarse detenidamente, debido al alto riesgo del desarrollo de tumores secundarios en el futuro, con un alto porcentaje de éstos dentro del campo radioterapéutico. La decisión de tratar con radioterapia debe basarse en si la enfermedad es unilateral o bilateral y en el estadio local y sistémico (usando la clasificación de Reese-Ellsworth y/o Internacional ABC para la enfermedad intraocular y el estadío global de Ellsworth [Apéndice I]).

Todos los pacientes con estadio II, III y IV recibirán radioterapia bajos las guías abajo (sección XI subsecciones 1.3,).

1.1 ESTRATO B (tumor limitado a la retina)

R-E Grupos 1-3 – Los pacientes con estadio temprano de la enfermedad serán tratados con quimioterapia y evaluaciones agresivas. Estos pacientes quienes tienen potencial de visión útil en el ojo u ojos y quienes tienen respuestas parciales, progresión o recurrencia serán tratados con radioterapia local. Aquellos pacientes quienes no tengan potencial de visión en el ojo, determinado por el oftalmólogo, se les practicarán una enucleación.

A. Enfermedad unilateral – Idealmente, el paciente será tratado bajo sedación asumiendo completa inmovilidad durante los tratamientos diarios.
   i. Posición – supina, con los brazos a los lados, la cabeza asegurada con cinta adhesiva para prevenir movimiento durante el tratamiento, los ojos dirigidos hacia arriba.
   ii. Energía – fotones 4MV, de un acelerador lineal.
   iii. Campos – un campo unilateral rectangular centrado en el axis aproximadamente 2mm anterior al cantus óseo lateral. Esto corresponde al punto aproximadamente a 1-2mm detrás del lente. La mitad anterior del campo debe ser bloqueado con plomo, para proteger el lente ipsilateral y prevenir divergencia del rayo al lente opuesto. La porción posterior del campo debe modificarse con un bloque en forma de D para proteger el hueso normal y el cerebro en lo más posible. El aspecto posterior del campo debe incluir aproximadamente 1cm del nervio óptico normal. El campo debe ser ajustado a diario por el médico intracraneales para asegurar precisión (Figura 3).
   iv. Dosis diaria – una dosis diaria de 200cGy será administrada con 100% de la isodosis, 5 veces por semana.
   v. Dosis total – 4000cGy en 4 semanas

B. Enfermedad bilateral – Idealmente, el paciente será tratado bajo sedación asumiendo completa inmovilidad durante los tratamientos diarios.
   i. Posición – supina, con los brazos a los lados, la cabeza asegurada con cinta adhesiva para prevenir movimiento durante el tratamiento, los ojos dirigidos hacia arriba.
   ii. Energía – fotones 4MV, de un acelerador lineal.
   Iii Campos – un par de campos rectangulares opuestos, centrados al punto aproximadamente 2mm anteriores al cantus lateral óseo. Esto corresponde al punto aproximadamente 1-2mm detrás del lente. La mitad anterior del campo será bloqueado con plomo para prevenir divergencia del rayo al lente opuesto. El aspecto posterior del campo debe modificarse con un bloque en forma de D para proteger el hueso normal y el cerebro en lo más posible. El aspecto posterior del campo debe incluir aproximadamente 1cm del nervio óptico normal. El campo debe ser ajustado a diario por el médico intracraneales para asegurar precisión.(Figura 3).
   iii. Dosis diaria – una dosis diaria de 200cGy será administrada con 100% de la isodosis, 5 veces por semana. Cada campo contribuye 100cGy al plano medio. Ambos campos se tratan diariamente.
   iv. Dosis total – 4000cGy en 4 semanas.

1.2 ESTRATO C – Grupo RE IV o V La enfermedad con extensión anterior a la ora serrata se hace con campos anteriores para evitar recaídas anteriores Al igual que en la enfermedad temprana, el uso de radioterapia es recomendable si hay posibilidad de conservar la visión. Bajo

estas circunstancias, la radioterapia se dará después de la quimioterapia si la respuesta no es completa.

i. Posición – supina, con los brazos a los lados, la cabeza asegurada con cinta adhesiva para prevenir movimiento durante el tratamiento, los ojos dirigidos hacia arriba.
ii. Energía – fotones 4MV, de un acelerador lineal, con montaje de 80cm SSD.
iii. Campos – Un campo anterior, cuadrado y centrado sobre la pupila incluyendo todo el globo. El riesgo de catarata es de 100% con este montaje, pero la sobrevida sin recidiva es mejor en estos pacientes con tumores grandes. Si es necesario tratar ambos ojos, cada uno debe tratarse por separado en lugar que con un solo campo para prevenir la irradiación de las estructuras medias.
iv. Dosis diaria – una dosis diaria de 200cGy administrada a una profundidad de 4cm (con una dosis máxima aproximadamente de 220cGy al Dmax). Los campos son tratados diariamente, 5 veces por semana.
v. Dosis total – 4400cGy in 22 fracciones durante 41/2 semanas.

1.3. <u>PATOLOGIA POSITIVA AVANZADO: ESTRATO A O D con diseminación locoregional:</u>

Los pacientes con afección de la órbita que sean considerados candidatos para enucleación o pacientes quienes al momento de la enucleación, tengan tumor que penetra la esclera y/o compromiso del nervio óptico a nivel del corte recibirán radioterapia a toda la órbita y quiasma. (aquellos con tumor en el nervio óptico <u>sin</u> tumor al corte <u>no</u> se irradian). Si hay tumor al borde del corte del nervio óptico sin compromiso de líquido cefalorraquídeo, la radioterapia debe darse hasta el quiasma. Si hay líquido cefalorraquídeo positivo con tumor al borde del corte del nervio óptico: radioterapia debe darse hasta el quiasma más radioterapia craneoespinal como se da en estadio III.

B <u>Enfermedad Unilateral</u>

i. Posición – supina, con los brazos a los lados, la cabeza asegurada con cinta adhesiva para prevenir movimiento durante el tratamiento, los ojos dirigidos hacia arriba.
ii. Energía – fotones 4MV, de un acelerador lineal, con montaje de 80cm SSD.
iii. Campos – Un campo unilateral rectangular debe aplicarse con el axis central aproximadamente 2mm anterior al cantus lateral óseo. Debe cubrir todo el espacio de la órbita. La mitad anterior del campo es bloqueado con plomo, para prevenir divergencia del rayo hacia el lente opuesto. El campo posterior debe extender hasta el quiasma para tratar todo el nervio óptico. El campo debe ser ajustado a diario por el médico para asegurar precisión. Otra alternativa es tratar con un solo campo anterior, sin bloques incluyendo toda la órbita.
iv. Dosis diaria – una dosis diaria de 200cGy administrada a 95% isodosis. Si se usa un campo anterior, 90% de la línea de isodosis debe ser usada.
v. Dosis total –5000cGy en 5 semanas. Las áreas de enfermedad gruesa deben ser tratadas con boost a 5400cGy. El quiasma óptico debe ser bloqueado después de 4600cGy para preservar la visión del ojo opuesto.

C. <u>Enfermedad Bilateral</u>

i. Posición – supina, con los brazos a los lados, la cabeza asegurada con cinta adhesiva para prevenir movimiento durante el tratamiento, los ojos dirigidos hacia arriba.
ii. Energía – fotones 4MV, de un acelerador lineal, con montaje de 80cm SSD.
iii. Campos – un par de campos rectangulares opuestos centrados al punto aproximadamente 2mm anterior al cantus lateral óseo, o suficientemente anterior para incluir la enfermedad con margen. La porción posterior de los campos deben extenderse hasta el quiasma, incluyendo todo el nervio óptico.
iv. Dosis diaria – una dosis diaria de 200cGy debe administrase al plano medio, 5 veces a la semana. Cada campo debe contribuir 200cGy al plano medio. Ambos campos deben tratarse cada día.
v. Dosis total – 5000cGy en 5 semanas. Las áreas de enfermedad gruesa deben tratarse con un boost hasta 5400cGy. El quiasma óptico debe ser bloqueado después de 4600cGy para proteger la visión.

1.4 <u>ESTRATO E: Enfermedad metastática al SNC</u>

El pronóstico de este estadio es muy pobre. En este estrato, la intención es curativa y por ello se dan dosis de radioterapia altos y con fracciones pequeñas. Este grupo incluye aquellos con extensión intracraneal, líquido cefalorraquídeo positivo y lesiones intracerebrales o de la espina dorsal, incluyendo la glándula pineal (retinoblastoma trilateral). Como el pronóstico es tan malo, debe considerase la radiación craneoespinal. Dosis de 2400 a 3600 al eje craneoespinal, con fracciones de 200cGy y boost hasta de 5000cGy a áreas de enfermedad visible pueden proveer paliación temporal.

Las técnicas de radiación craneoespinal son técnicamente difíciles puesto que existe el riesgo de traslape de los campos laterales del cerebro con los campos de la espina. A estas dosis, el riesgo de mielitis transversa es substancial si no se presta atención al ajustar los campos.

i. Posición – En pacientes mayores y cooperadores, la posición ideal es prona, con la cara en un disco de timo y los brazos a los lados. Si el paciente es muy joven y no coopera, es necesario usar anestesia general si se usa esta posición. Si la anestesia general no es posible, el paciente debe ser tratado en posición supina, pero se comprometerá la habilidad de ajustar los campos laterales del cerebro con los de la espina. En este caso de usar la posición supina, deberán de reducirse las dosis.
ii. Energía – fotones 4MV, de un acelerador lineal, con montaje de 80cm SSD.
iii. Campos craneanos – Un par de campos laterales opuestos serán usados, incluyendo todo el cerebro hasta la parte inferior de la 2da vértebra cervical. El margen alrededor de los ojos dependerá de la extensión de la enfermedad en la órbita. Un colimador angulado de campo lateral se ajustara para ajustar la divergencia del borde superior del espinal. El ángulo de la mesa debe ajustarse para que los pies del niño se muevan hacia el gentry. Esta maniobra hace que los márgenes inferiores del cerebro coincidan, previniendo así la divergencia del campo espinal (Figura 4 y 5).
iv. Campos espinales – Si es posible, todo el campo desde la base de la 2da vértebra cervical hasta el aspecto inferior de la 2da vértebra del sacro se incluirán en un solo campo. Si el niño es muy grande, se usarán dos campos uno grande desde C2 hasta lo más inferior posible y otro pequeño cubriendo el resto de la espina hasta S2-3. El ancho del campo debe ser adecuado para cubrir la forámina neural del sacro y las protuberancias laterales de la espina vertebral. El borde superior del campo principal de la espina debe ajustarse al borde inferior del campo cerebral. Se recomienda dejar un espacio entre los campos que pueda movilizarse inferiormente cada 1600cGy para reducir el riesgo se traslape. Debe también dejarse un espacio similar entre los campos espinales (si se usan dos campos).
v. Dosis diaria – Los campos son tratados diariamente. Cada dosis es de 200cGy administrándose al plano medio del campo craneal, 5 días a la semana. El campo espinal se trata a 80cm SSD con 200cGy cada día a una profundidad suficiente que alcance la porción anterior de la espina dorsal. La profundidad puede variar entre 3 a 6cm dependiendo del grueso del niño. En la parte media del paciente se mide desde la superficie de la piel hasta la parte posterior de la superficie del cuerpo de la vértebra. Una dosis diaria de 200cGy se administra al grosor completo (generalmente 4cm).
vi. Si el paciente se está siendo tratando en posición prona, las regiones de ajuste deben ser movidas cada 1600cGy. El eje craneoespinal total se tratara a 3600cGy. Si el paciente está en posición supina o si las áreas de ajuste no se mueven, la dosis máxima será de 2400cGy únicamente (para minimizar el daño a la espina dorsal). Las arreas de enfermedad gruesa debe tratarse con un boost hasta una dosis 5000cGy (200cGy por día).

ESTRATO F: Enfermedad diseminada con intención paliativa

El tratamiento para este estadío será únicamente paliativo. El propósito del tratamiento es aliviar dolor del primario y las metástasis usando campos grandes y a dosis de 3000cGy con fracciones de 300cGy por día usando técnicas simples

PATOLOGIA

Los globos oculares serán fijados en formalina. Deben de fijarse en formalina por dos días, luego el ojo entero se incrusta en parafina. **Tres (3)** secciones seriadas de todo el globo (una debe incluir el nervio óptico), el nervio óptico, el nervio óptico al corte, y tejidos extraoculares deben hacerse para determinar la extensión de la enfermedad. Basándose en el Apéndice VIII, se hará una descripción de todas las estructuras del globo necesarias para establecer pronóstico.

Cuando el tumor esta confinado al globo (no atraviesa la esclera) existen características patológicas que indican posible diseminación microscópica del tumor.

Todos los pacientes enucleados antes o después de la quimioterapia deben incluir en el reporte de patología el estado y presencia de tumor en las siguientes áreas y describir lo siguiente:

Definiciones histo-patológicas:

Nervio óptico involucrado:
- Prelaminar: si tumor toca pero no penetra la lamina cribosa
- Laminar: si tumor penetra pero no atraviesa la lamina cribosa
- Postlaminar: si tumor atraviesa la lamina cribosa e invade el N. óptico, al corte es negativo
- Nivel del corte posterior: tumor al corte del N. óptico tiene tumor, describir si invade meninges

Esclera: si invade pero no atraviesa la esclera. Si atraviesa TODA la esclera se considera enfermedad orbitaria

Venas episclerales: si hay invasión o trombo de tumor en la vena.

Cuerpo Ciliar/iris: tumor el cuerpo ciliar, disrumpiendo la membrana (no incluye neovascularización)

Cámara anterior: tumor dentro de la cama anterior (células o masa)

Coroides:
- Invasión focal: cualquier otra invasión excepto como descrito abajo.
- Invasión masiva: cuando cualquier área de la coroides tiene invasión de 3 o más milímetros de diámetro que invade el espesor competo de la coroides sin invadir la esclera.

Definiciones de riesgo

a. Patología Positiva fuera del Globo: infiltración trans-esclera, tumor positivo al corte del nervio óptico, tumor fuera del globo y/o globo destruido o tisis.

b. Riesgo alto: Infiltración masiva de coroides, cámara anterior, cuerpo ciliar/iris, esclera (sin atravesar la esclera, nervio óptico post-lamina (pero no corte nervio), vasos episclerales.

c. Riesgo estándar: todos los otros.

CUIDADO DE SOPORTE

Todos los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia serán seguidos cercanamente para determinar la necesidad de transfusiones y antibióticos.

Transfusiones: Las transfusiones de sangre se darán a todos los pacientes si tienen una hemoglobina menor de 7. Transfusiones de plaquetas de darán a todos los pacientes si tienen un recuento de plaquetas menor de 10,000/mm^3 o si están sangrando. Las transfusiones serán reportadas en las papeletas de seguimiento.

Fiebre y neutropenia: Si el paciente tiene fiebre y un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500/mm^3, se le administra al hospital y administrará los antibióticos apropiados. Cultivos de sangre serán hechos antes de empezar los antibióticos. Todas las admisiones e infecciones serán reportadas en las papeletas de seguimiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Este es un estudio prospectivo que recaudará pacientes nuevos entre las edades de 0-18 años diagnosticados con retinoblastoma en Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá. Todos los pacientes elegibles y evaluables serán estudiados, no importando su estadio. Considerando que la sobrevida general del estudio anterior con quimioterapia similar fue 60%, la hipótesis es que la sobrevida general será con este protocolo de 75%.

Se espera reclutar 45 pacientes por año, de los cuales 40 estarán en el estratos A al E (pacientes no en paliación, ver sección VI). Después de 6 años de reclutamiento, con 240 pacientes (80 eventos) el estudio tendrá 80% poder y detectando un incremento de 15% por encima de los controles históricos (Sobrevida libre de enfermedad de 60% en 5 años).

Los pacientes serán distribuidos en 6 estratos según estadio de la enfermedad y tratamiento. (Ver **Algoritmo VII**).

Se aplicará estadística descriptiva para sintetizar las características generales de las características de los pacientes desde el momento del diagnóstico. Las características de la enfermedad (ej. Estadio), características del paciente (ej. Edad al diagnóstico) y características epidemiológicas (ej. Enfermedad bilateral, lugar de procedencia, historia familiar) serán descritas con detalle en cada población por país.

Se analizará la sobrevida del individuo y la sobrevida de cada ojo. Sobreviva será evaluada teniendo en cuenta el tiempo de muerte según la causa. La sobrevida libre de evento considerará los siguientes eventos: remisión completa, progresión y muerte, cualquiera que ocurra antes. Para el análisis de cada ojo, la sobrevida libre de evento evaluara el tiempo a que ocurra uno de los siguientes eventos: remisión completa, enucleación y radioterapia. Este análisis se hará en ambas: todos los pacientes y por estrato, según corresponda. Se hará una comparación de los resultados por país: en general, por estrato y cuando posible, de acuerdo al número de casos.

La asociación entre la distribución de la extensión de la enfermedad y las condiciones socioeconómicas será analizado. Factores que puedan influir la incidencia de abandono serán analizados, tomando en cuenta el país, usando un modelo logístico.

El modelo proporcional de riesgo de Cox se aplicara al estudio de factores pronósticos (características por enfermedad, paciente y epidemiología).

Cada año se hará un reporte sobre el reclutamiento del estudio, el número de pacientes por estrato y la aplicación del protocolo.

XV. BIBLIOGRAFIA

1. Donaldson S, Egbert R, Newsham I, et al: Retinoblastoma, in PA P, PG P (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 699-715
2. Pawlak B: Retinoblastoma: an epidemiological study (survey and review). J Surg Oncol 7:45-55, 1975
3. Parkin D, Stiller C, Draper G, et al: The international incidence of childhood cancer. Int J Cancer 42:511-520, 1988
4. Stiller C, Parkin D: Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. Brit Med Bulletin 52:682-703, 1996
5. Schultz K, Ranade S, Neglia J, et al: An increased relative frequency of retinoblastoma at a rural regional referral hospital in Miraj, Maharashtra, India. Cancer 72:282-286, 1993
6. Mukiibi J, Banda L, Liomba N, et al: Spectrum of childhood cancers in Malawi 1985-1993. East African Med J 72:25-29, 1995
7. Wessels G, Hesseling P: Outcome of children treated for cancer in the republic of Namibia. Med Pediat 27:160-164, 1996
8. Gomez-Martinez R, Leal C, Rivera-Luna R, et al: Epidemiological aspects of bilateral retinoblastoma. Gaceta Medica Mex 131:527-531, 1995
9. Luna-Fineman S, Slowing K, Valverde P, et al: Pediatric cancer in Guatemala: a retrospective study. Med Pediat Oncol 29:353, 1997
10. Abramson D: Retinoblastoma: diagnosis and management. CA Cancer J Clin 32:130-140, 1982
11. Pratt C, Fontanesi J, Chenaille P, et al: Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. Pediat Hematol Oncol 11:301-309, 1994
12. Doz F, Khelfaoui F, Mosseri V, et al: The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. Cancer 74:722-732, 1994
13. Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al: Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. J Clin Oncol 13:902-909, 1995
14. Murphree A, Villablanca J, Deegan W, et al: Chemotherapy plus local tretment in the management of intraocular retinoblastoma. Archiv Ophthalmol 114:1348-1356, 1996
15. Gallie B, Budning A, DeBoer G, et al: Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. Archiv Ophthal 114:1321-1328, 1996.
15. Leal-Leal C, Rivera-Luna R, Tovar-Guzmán V et al. Risk of dying of retinoblastoma in Mexican children. Med Pediatric Oncol 38(3): 211-213, 2002.
17. Winick N, Buchanan GR, Kamen BA. Secondary acute myeloid leukemias in Hispanic children. JCO 11(7); 1433, 1993.
18. Rodríguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplantin. JCO 21(10); 2019-2025, 2003.
19. Abramson DH, Marks RF, Ellsworth RM et al. The management of unilateral retinoblastoma without primary enucleation. Arch Ophthalmol 100: 1249-1252, 1982.
20. Haik BG, Siedlecki A, Ellsworth RM et al. documented delays in the diagnosis of retinoblastoma. Ann Ophthalmol 17:731-732, 1985.
21. ntrac LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause and potential consequences. Pediat 109(3):, 2002.
22. Shields CL.Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk. Cancer 73(3):692-8, 1994.
23. Karcioglu ZA, Al-Mesfer SA, Abboud E, et al. Workup for metastatic retinoblastoma. Ophthalmol, 104: 307-312, 1997.
24. Khelfaoui F. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. Cancer, 77(6):1206-13, 1996.
25. Shields CL. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction of retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 120(4):460-4, 2002.
26. Demirci H. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma only with chemoreduction. Arch Ophthalmol, 121(8):1125-31, 2003.
27. Kopelman JE. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. Ophthalmology; 94(4):371-7, 1987.
28. Beck MN, Balmer A, Dressing C, et al. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. JCO, 18(15):2881-87, 2000.
29. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: Factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. Am J Ophthalmol, 133:657-664, 2002.
30. Honavar SG, Singh AD, Shields CL et al. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 120:923-931, 2002.

31. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, et al. The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth group V retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 116:1613-1617, 1998.
32. Klinerman
33. Shields C Mashayekhi a, Cater j, et al. Macular retinoblastoma manager with chemoreduction: analysis of tumor control with or without adjuvant thermotherapy in 68 tumors. Arch Ophthalmol; 123: 765-73, 2005.
34. Shields CL, Meadows AT, Leahey am, Shields JA. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. Retina; 849-62, 2004.
35. Schefler AC, Cicciarelli N, Feuer W, Toledano S, Murray T. Macular Retinoblastoma: Evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy and repetitive foveal laser ablation. Ophthalmology, xx:xxx-xxx, 2006
36. Beck MN, Balmer A, Dressing C et al. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. J Clin Oncol; 18, 2881-7, 2000.
37. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. Arch Ophthalmol; 120:1653-8, 2002
38. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, Shilds JA. The International Classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success. Ophthalmology, 113(12): 2276-80, 2006.s
39. Leal-Leal CA et al. Survival in extra-orbital metastatic retinoblastoma: treatment results. Clin Transl Oncology, 8(1):39-44, 2006
40. Chantada G, Doz F, , Antonelli CB, Grundy R, Stannard FFC, Dunkel IJ, Grabowski E, Leal-Leal C, Rodriguez-Galindo C, Schvartzman E, PoPovic MB, Kremens B, Meadows AT and Zucker JM. A proposal for an International Retinoblastoma Staging System. Pedia Blood Can, 47:801-05, 2006.
41. Chantada G, Dunkel IJ, Antonelli C, Davila MTG, Arias V, Beaverson K, Fandino A, Chojniak M and Abramson DH. Risk Factors for extraocular relapse following enucleation after failure of chemoreduction in Retinoblastoma. Peidatr Blood Cancer, 2006.

APENDICE Ia

Estadio Ocular de Reese-Ellsworth
Probabilidad de Preservación de la Visión

Grupo 1. Muy Favorable
- A. Tumor solitario, < 4 discos* detrás del ecuador
- B. Múltiples tumores, < 4 discos* detrás del ecuador

Grupo 2. Favorable
- A. Tumor solitario, 4-10 discos* detrás del ecuador
- B. Múltiples tumores, 4-10 tumores detrás del ecuador

Grupo 3. Dudoso
- A. Cualquier tumor anterior al ecuador
- B. Tumor solitario > 10 discos* detrás del ecuador

Grupo 4. No Favorable
- A. Múltiples tumores, algunos de 10 discos*
- B. Cualquier lesión anterior a la ora serrata

Grupo 5. Alto riesgo de ceguera
- A. Tumor ocupando más de la mitad de la retina
- B. Sembrado vítreo

*disco = 1.5mm

Estadio Global del Retinoblastoma
(St Jude)

Estadio I **Tumor (unifocal o multifocal) confinado a la retina**
- a) Tumor retinal, único o múltiple
- b) Extensión a la cabeza del nervio óptico
- c) Extensión a la úvea

Estadio II **Enfermedad Orbital**
- a) Tumor orbital
  1. Células epiesclerales diseminadas
  2. Masa tumoral
- b) Nervio óptico
  1. Tumor en o más allá de la lámina cribosa, pero no al margen quirúrgico
  2. Tumor al margen quirúrgico o en las meninges

Estadio III **Metástasis Intracranealas**
- a) Solamente líquido cefalorraquídeo positivo
- b) Masa en el SNC

Estadio IV **Metástasis Hematógenas**
- a) Solamente médula ósea positiva
- b) Lesiones óseas focales con o sin médula ósea positiva
- c) Otros órganos están involucrados

APENDICE Ib

Estadio Ocular – Clasificación Internacional
ABC Classification
(En estudio)

Clasificación ABC	Reese-Ellsworth
Grupo A	
• Tumor ≤ 3mm de altura	Ia
• Tumor ≥ 2DD (3mm) de la fóvea Y ≥ 1DD (1.5mm) del nervio óptica	Ib IIIa
• NO siembras vítreas	IVb
• NO desprendimiento retiniano	
Grupo B	
• Tumor ≥ 3mm de altura	Ia, Ib
• Desprendimiento retiniano ≤ 5mm desde la orilla del tumor o sin desprendimiento retiniano	IIa, IIb IIIa, IIIb
• NO siembras vítreas	IV a, IVb
Grupo C	
• Siembras vítreas finas, difusas o localizadas o Desprendimiento retiniano hasta desprendimiento total	IVa, IVa Va, Vb
Grupo D	
• Siembras vítreas MASIVAS o siembras subretineanas	IVa, IVb
• Desprendimiento retiniano total con masas tumorales Debajo de la retina desprendida	Va, Vb
• Glaucoma no-neovascular	
Grupo E	
Presencia de uno o más de los siguientes:	
• Cara vítrea anterior a anterior	IVa, IVb
• Celulitis orbitaria	Va, Vb
• Glaucoma neovascular	
• Nervio óptico grande o sospechoso	
• Enfermedad extraocular en neuro-imágenes	

APENDICE II

Clasificación Propuesta para Retinoblastoma (Sistema Internacional de Estadiaje de Retinoblastoma) (IRSS)

Estadio 0: Paciente tratado conservadoramente.

Estadio I. Ojo enucleado, histológicamente completamente resecado.

Estadio II. Ojo Enucleado, tumor residual microscópico.

Estadio III. Extensión regional:
a. Enfermedad orbitaria evidente
b. Extensión a nódulos linfáticos cervicales o preauriculares.

Estadio IV. Enfermedad Metastásica:

- **a. Metástasis hematógenas (sin afectación al SNC)**
  - **1. Lesión Única.**
  - **2. Múltiples lesiones.**
- **b. Extensión al SNC (con o sin ningún otro sitio de enfermedad regional o metastásica).**
  - **1. Lesión prequiasmatica.**
  - **2. Masa SNC.**
  - **3. LCR positivo o enfermedad Leptomeníngea.**

Chantada et al. Pediatr Blood Cancer 2005

APENDICE III

Diagnóstico Inicial

Todos los pacientes

Examen oftalmológico bajo anestesia
Examen físico completo, estado nutricional
Patología confirmando el diagnóstico de retinoblastoma (enucleación solamente, no biopsia)
- **Si la visión se puede** preservar, el diagnóstico será clínico

Laboratorios
- Recuento de sangre completo (hemoglobina, blancos, diferencial y plaquetas)
- Enzimas hepáticas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, albumina
- Creatinina, urea
- Orina

Radiografía de tórax
Tomografía o resonancia magnética de las orbitas y cerebro
Audiograma

En pacientes con estadio Global II o mayor

Placa de tórax
Tomografía computarizada de los pulmones y abdomino-pélvico (opcional)
Scán de huesos (sólo para metastático)
Punción Lumbar - líquido cefalorraquídeo con citología (centrifugado)
Médula ósea bilateral

APENDICE IIIa
RETINOBLASTOMA II
Cuestionario al diagnóstico (para POND Quikform)

Nombre: _____ No. POND: _____
FDN_____ Fecha de Diagnostico:_____

Ceguera en Familia: ____ si ____ no; quien? _____
Retinoblastoma Familiar _____si ____ no: quien?

Lateralidad: Unilateral____ Bilateral____ Trilateral____
Localidad: OD____ OS____ Otro____

Estadio ocular	OD	OS
R-E	_____	_____
Inter. ABC	_____	_____

Estadio global
St Jude:_____
IRSS: _____

	OD	OS
Vision:	_____	_____
	Solamente per luz	solamente persepción de luz
Buftalmos:	si: ____ no:____	si: ____ no:____

Enucleación fuera de la institución: si: _____ no: _____

Enucleación a diagnóstico: si:_____ no: _____

Metástasis:	Si/ No	OD	OS
Orbita:	____	____	____
GL pre-auricular	____	____	____
GL cervical	____	____	____
Orbital	____	____	____
SNC: Nervio Optico	____	____	____
SNC: LCR:	____		
SNC: Masa intracraneana	____		
SNC: Masa pineal	____		
Médula ósea:	____		
Pulmón:	____		
Otros:	____	Sitio(s):_____	

Primer síntoma antes de diagnóstico: _____ años _____ meses
Primer visita con médico: _____ años _____ meses

Patología ingresada: si: ____ no:_____ no aplica_____
EBA inicial: si: _____ no: _____

APENDICE IIIa
RETINOBLASTOMA II
Cuestionario al diagnóstico

Nombre: _____ No. POND: _____
FDN_____ Fecha de Diagnostico:_____

Historia
Primer síntoma antes de diagnóstico: _____ años _____ meses
Primer visita con médico: _____ años _____ meses
Ceguera en Familia: ____ si ____ no quien? _____
Retinoblastoma Familiar: ____ si ____ no quien? _____
Enucleación fuera de la institución: si____ no____
Enucleación a diagnóstico: si____ no____

Lateralidad: Unilateral____ Bilateral____ Trilateral____
Localidad: OD____ OS____ Otro____

Estadio ocular	OD	OS	**Estadio global**
R-E:	____	____	St. Jude: ____
Inter. ABC:	____	____	IRSS: ____

Buftalmos: OD: si____ no____ OS: si____ no____

Metástasis:	Chequiar	OD	OS
Orbita	____	____	____
GL pre-auricular	____	____	____
GL cervical	____	____	____
Orbital	____	____	____
SNC: Nervio Optico	____	____	____
SNC: LCR	____		
SNC: Masa intracraneana	____		
SNC: Masa pineal	____		
Médula ósea	____		
Pulmón	____		
Otros	____	Sitio(s):_____	

Evaluación
Patología ingresada: si: ____ no:_____ no aplica_____
EBA inicial: si: _____ no: _____

APENDICE IIIb
RETINOBLASTOMA II
Evaluación bajo anestesia al DIAGNOSTICO
llenado por OFTALMOLOGO

Nombre: _____ No. POND: _____
FDN_____ Fecha de Diagnostico:_____
FECHA DE EXAMEN_____

Lateralidad: Unilateral____ Bilateral____ Trilateral____
Localidad: OD____ OS____ Otro____
Vision: OD:____ / ____ OS:____ / ____
Percepción de Luz: si____ no____

Estadio ocular	OD	OS	**Estadio global**
R-E	____	____	St. Jude: ____
Inter. ABC	____	____	IRSS: ____

Primer Examen bajo Anestesia (EBA)

	OD	OS
Número de tumores:	____	____
Buftalmos:	si____ no____	si____ no____
Siembras vítreas:	si____ no____	si____ no____
Desprendimiento de retina:	si____ no____	si____ no____
Tamaño de tumor (mm):	____mm X ____mm	
(Poner tamaño de cada tumor)		

Tratamiento Aplicado (primer examen):

	OD	OS
Ninguno	si____ no____	si____ no____
Crioterapia	si____ no____	si____ no____
Argón Laser	si____ no____	si____ no____
Diyodo Laser	si____ no____	si____ no____

Enucleación Recomendado: si____ no____ si____ no____
Radioterapia Recomendado: si____ no____ si____ no____

Retcam: si____ no____

RETINOBLASTOMA II

Evaluación bajo anestesia llenado por OFTALMOLOGO

SEGUIMIENTO (CICLO _____)

Nombre: _____ No. POND: _____
FDN_____ Fecha de Examen:_____

Estadio ocular	OD	OS	**Estadio global**
R-E	____	____	St. Jude: ____
Inter. ABC	____	____	IRSS: ____

Lateralidad: Unilateral____ Bilateral____ Trilateral____
Localidad: OD____ OS____ Otro____
Vision: OD:____ / ____ OS:____ / ____
Percepción de Luz: si____ no____

Examen bajo Anestesia (EBA)	OD	OS
Enucleación:	si___ no___	si___ no___
Número de tumores:	____	____
Siembras vítreas:	si____ no____	si____ no____

Respuesta:	OD	OS
Regresión de siembras vítreas:	si____ no____	si____ no____
Calcificación:	parcial ___ total___	parcial ___ total___

Respuesta al Tratamiento: ____Mejor
____Estable
____Peor
Nuevos tumores: si_____ no_____ # _____

Complicaciones:	OD	OS
Hemorragia vítrea:	si____ no____	si____ no____
Hemorragia alrededor del tumor:	si____ no____	si____ no____
Desprendimiento de retina:	si____ no____	si____ no____

Tratamiento Aplicado:	OD	OS
Ninguno	si____ no____	si____ no____
Crioterapia	si____ no____	si____ no____
Argón Láser	si____ no____	si____ no____
Diyodo Láser	si____ no____	si____ no____
Enucleación Recomendado:	si____ no____	si____ no____
Radioterapia Recomendado:	si____ no____	si____ no____

Retcam: si____ no____

APENDICE IV

Hoja de Seguimiento - Retinoblastoma II
Para papeleta y recolección en POND: Hoja 1

Paciente: _____ Protocolo: _____ Número POND: _____

Estadio RE: _____ Estadio Int ABC: _____ Estadio St Jude: _____ Estadio IRSS: ____

Familiar: _____ Unilateral: _____ Bilateral: _____

SNC: _____ LCR: _____ MO: ____ Fecha de diagnostico: _____

	Fecha	Dx / /	Ciclo __ / /	Ciclo __ / /	Ciclo __ / /	Ciclo __ / /	Ciclo __ / /	Ciclo __ / /	
	Peso								
	Talla								
TOX	Hgb								
	Blancos								
CI	Neut								
	Mono								
DA	Linfo								
	Plaquetas								
DES	Creatinina								
	Bili								
	AST								
	ALT								
	DHL								
	Trans Cel Roj								
	Trans Plaq								
	Trans Plasma								
IMA	Placa Torax								
GE	Tac _____								
NES	Tac _____								
	Tac _____								

APENDICE IV
Hoja de Seguimiento - Retinoblastoma II
Hoja 2

Paciente: _____Protocolo: _____ Número POND: _____

	Fecha	Dx / /	Ciclo __ / /	Ciclo __ / /	Ciclo __ / /	Ciclo __ / /	Ciclo __ / /	
IMAGENES	R Magn _____							
	Otro							
NU TRI CION	**Nutrición**							
	Peso/Edad							
	Talla/Edad							
	Peso/Talla							
	Intervención							
E B A	**Ex Oftalmol.**							
	EBA (RE)							
	OD							
	OS							
	Láser (si/no)							
	Crio (si/no)							
CIRU GIA	**Enucleación Si o no**							
	Mandar patología							
	Exenteración							
RADIO TERAPIA	**Radioterapia**							
	Orbita							
	SNC							

Apéndice V
Escala de Toxicidad 1

Sitio	Medida	Grado				
		0/Normal	1/Leve	2/Moderado	3/Severo	4/Inaceptable
A. Sangre	1. Blancos/μL	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
	2. RNA/μL	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
	3. Plaque/μL	normal	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	< 25.0
	4. Hgb g/dL	normal	10.0-normal	8.0-10.0	6.5-7.9	< 6.5
	5. Lymph/μL	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
B. Médula ósea	Celularidad	normal	leve hipo ↓25%	mod. Hipo ↓ 50%	marc hipo ↓ 75% 3 sem para recuperar	Aplasia > 3 sem para recupera
C. Hígado	1. Trans Oxal	normal	≤ 2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-20 x N	20.0 x N
	2. Trans Piru	normal	≤ 2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-20 x N	20.0 x N
	3. Phos Alcal	normal	≤ 2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-20 x N	20.0 x N
	4. Bili total	normal	-	< 1.5 x N	1.5-3.0 x N	3.0 x N
	5. Hígado-clínico	normal	-	-	precoma	coma hepático
D. Páncreas	1. Amilasa/Cr	normal	< 1.5 x N	1.5-2.0 x N	2.1-5.0 x N	> 5.0 x N
	2. Amilasa	normal	< 1.5 x N	1.5-2.0 x N	2.1-5.0 x N	> 5.0 x N
	3. Glu mg/dL	normal	55-64/116/160	40-54/161-250	30-38/251-600	< 30/ > 500/ketoacid
	4. Tam U/S y somnolunicenciaa	normal	normal aumentado	aumentado aum. localizado	aumentado aum. generalizado	seudociste hemorrágico
E. Renal y genitourinario	1. Urea	< 20	20-30	40-50	60-70	80
	2. Creatinina	normal	< 1.5 x N	1.5-3.0 x N	3.1-6.0 x N	6.0 x N
	3. Dep Creatinina	normal base	75% ± 10%	50-74% ± 20%	25-49% ±30%	< 25% ± 40%
	4. Presión Art-sistólica	base	± 5%	± 10%	± 15%	± 20%
	5. Presión Art diastólica	negativo	1+ /o< 3g/l	2-3+ /o 3-10g/l	4+ /o > 10g/l	síndrome nefrotico
	6. Proteinuria	negativo	sólo micro	macro,sin coágulos	macro,con	transfusión neces.
	7. Hematuria	ninguna	mínimo	moderado,	coágulos	incapacitado, con
	8. Vejiga-frecuencia y disuria			responde a tratamiento	severo, no responde a tratamiento	hemorragia severa
F. Gastrointestinal	1. Estomatitis	ninguno	Eritema, leve dolor	dolor/edema, no puede comer	no puede beber o comer	requiere soporte parenteral
	2. Dolor abdom	ninguno				
	severidad	-	Leve	moderado	moderado-severo	Severo
	tratamiento	-	Ninguno	requiere ayuda	requiere-no ayuda	hospitalización, sedación severa
	3. Estreñimiento	ninguno	Íleo leve	íleo moderado	íleo severo	íleo > 96 horas
	4. Diarrea	ninguno	↑ 2-3 diap/día	↑ 4-6 diap/día o dolor moderado	↑ 7-9 diap/día o dolor severo	≥ 10 diap/día hemorrágico, soporte parenteral
	5. Nausea	ninguno	puede beber	bebe poco	no bebe nada	-
	Vómito	ninguno	1 x día	2-5 x día	6-10 x día	> 10 x dia o IV nec
G. Pulmonar	1. Cap vital	normal	10-20% ↓	21-35% ↓	36-50% ↓	51%
	2. PAO_2	90	80-89	65-79	50-64	< 49
	3. Funcional	normal	taquípnea	dísnea	requiere O_2	ventilador nec
	4. DLCO	100-75%	74-65%	64-55%	54-40%	< 40%
	5. Clínico	ninguno	FP anormal/síntomas	dísnea con ejercicio	dísnea con actividad normal	dísnea al descanso
H. Cardíaco	1. Ritmo	normal	Asintomático/transitorio, no requiere	recurrente/persistente,no requiere tx	requiere hospitali.	hipotensión/ taqui ventricu/ fibrilación
	2. Eco %FS	> 30	tx	20-24	<20	-
	%STI	< 0.35	24-30	<0.4	>0.4	-
	3. Isquemia	ninguno	– no específico,	asintomático/cambios EKG sugiere isquem	angina/sin evidencia de infarto	Infarto agudo
	Derr Pericar	ninguno	onda-T planas derrame asintom,	pericarditis	requiere drenaje	Taponamiento/ drenaje urgente
	4. Función cardíaca	normal	no req tx asintom/↓20%,	asintomático/FE<80% de base	fallo congestivo /respone a tx	Fallo congestivo refractario o severo
	5. Hipertensión	normal	fr.<20% asint/transient,	recurrente/persiste	requiere tx	Crisis hipertensiva
	6. Hipotensión	normal	↑20%, no req. tx no req. tx	↑20%, no req tx Tx, no hospitaliz.	Tx + hospital <48hrs después parar agente	Tx + hospital > 48hrs después parar agente

Apendice V
Escala de Toxicidad 2

Sitio	Medida	Grado 0/Normal	1/Leve	2/Moderado	3/Severo	4/Inaceptable
I. Sistema Nervios	1. Periférico					
	Sensorial	ninguno	Parestesias leves, reflejos disminuido	perdida sensorial leve, parsestecias	interfiere con función	-
	Motor	ninguno	Debilidad subjetiva, no	leves leve deb	debilidad objetiva	parálisis
	2. Central		signos	objetiva/sin	/función afectada	
	Cerebelar	ninguno	leve incoord/ disdiooquinesis	impedimento tremor intencional/	ataxia locomotora	necrosis cerebelar
	CNS-general	ninguno		dismetria/ habla	convulsiones/	coma
	Dolor cabeza	ninguno	sueño/nerviosos	despacio/ nistagmo	sicósis severa,	-
	Cortical	ninguno	Leve	Confusión	constante	coma/convulsiones
			Leve somniolencia/ Agitacion	transitorio/moderado Somnoliencia moderada/ agitación	somniolecia severa/ agitación/ confusión/ halucinaciones	/ sicosis tóxica
J. Piel	1. Piel	ninguno	Erupción aisladoo eritema,	urticaria/erupción aislada,	erupción generalizada, req.	exfoliación/úlceras,
	Alopecia	ninguno	asintomático leve pérdida	sintomático pérdida marcada o total	tx	dermatitis
K. Alergia		ninguna	Dermatitis transitoria	broncoespasmo leve	broncoespaso moderado, enf. de suero	hipotensión, anafiláxis
L. Coagulación	1. Fibrógeno	normal	0.99-.075 x N	0.74-0.5 x N	0.49-0.25 x N	≤ 0.24 x N
	2. TP	normal	1.01-1.25 x N	1.26-1.5 x N	1.51-2 x N	2 x N
	3. TPP	normal	1.01-1.25 x N	1.67-2.33 x N	2.34-3 x N	3 x N
	4. Hemorragia (clínica)	ninguna	leve/sin transfusión	grave 1-2 transf x episodio	grave – 3-4 transf x episodio	masivo - > 4 transf x episodio
M. Audición	1. Objetiva	ninguno	Pérdida 20-40db	pérdida > 40db	pérdida > 40db a	pérdida > 40db y
	2.		> 4 KHz	4 KHz	2 KHz	< 2 KHz
	3. Subjetiva	ninguno	pérdida en audiometría solo	tintitus, voz baja	pérdida corregida con soporte auditivo	sordera no corregible
N. Electrolitos	1. Na mEq/L	normal	↓ 130-134/ ↑ 146-149	125-129/150-155	116-124/156-164	< 115/> 165
	2. K mEq/L	normal	↓3.1-3.4/↑5.5-5.9	2.6-3.0/6.0-6.4	2.1-2.5/6.5-6.9	<2.0 / > 7.0
	3. Ca mg/dL	normal	8.4-7.8/10.6-11.5	7.7-7.0/11.6-12.5	6.9-6.1/12.6-13.5	≤ 6.1/ ≥13.5
	4. Mg mEq/L	normal	1.4-1.2	1.1-0.9	0.8-0.6	≤ 0.5
O. Infección		ninguna	Leve	moderada	severa	riesgo de muerte
P. Fiebre		< 38°C	38° - 40°C	>40°C < 24hrs	>40°C > 24hrs	-
Q. Local		ninguno	Dolor	dolor/edema con inflamación/ flebitis	ulceración	cirugía plástica indicada
R. Humor		no cambios	Ansiedad o depresión leve	ansiedad o depresión moderada	ansiedad o depresión severa	ideas suicidas
S. Visión		no cambios	-	-	pérdidad subtotal de la visión	ceguera
T. Cambio peso		< 5%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥ 20%	-
U. Desempeño tota (Karnofsky %)		normal (90-100)	Restricción leve (70-<90)	ambulatoria al 50% (50-<70)	encamado o silla (30-<50)	ningún cuidado personal (<30)

APENDICE VIa

RETINOBLASTOMA EN CENTRO AMERICA

Estadios Reese-Ellsworth I - III

(solamente vincristina y carboplatino)

Régimen Quimoterapéutico

Ciclo	**1**				**2**				**3**			
Semana	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
	V CB Crio/ láser				V CB				V CB Crio/ láser			
												EVAL 1
Ciclo	**4**				**5**				**6**			
Semana	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**
	V CB				V CB Crio/ láser				V CB			
												EVAL 2

Si más de 10kg:

V = vincristina 1.5mg/m^2/dosis

CB = carboplatin 500mg/m^2/dosis

Si menos de 10kg:

vincristina 0.05mg/kg/dosis

carboplatin 16.6mg/kg/dosis

APENDICE VIb

RETINOBLASTOMA EN CENTRO AMERICA

ESTADIO RE IV y V (ESTADIO GLOBAL I)

ESTADIOS GLOBALES II-IV

Régimen Quimoterapéutico

Ciclo	**1**				**2**				**3**			
Semana	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
	V EEE CB EBAG				V EEE CB				V EEE CB EBAG			
												EVAL 1
Ciclo	**4**				**5**				**6**			
Semana	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**
	V EEE CB				V EEE CB EBAG				V EEE CB			
												EVAL 2

Si más de 10kg:

V = vincristina 1.5mg/m^2/dosis

E = etopósido 100mg/m^2/dosis x 3 días

CB = carboplatin 500mg/m^2/dosis

Si menos de 10kg:

vincristina 0.05mg/kg/dosis

etopósido 3.3mg/kg/dosis x días

carboplatin 16.6mg/kg/dosis

APENDICE VII

RETINOBLASTOMA II

Algoritmo de Tratamiento según Estratos

Estratos X, A y B

Estrato X
Unilateral con
BUFTALMOS

Quimiterapia VCE x 2 ciclos solamente **(Brazo X.0)** ⇨ Enucleación **(Patología)**

- Pat. Riesgo bajo ⇨ VCE x 4 ciclos, EBA otro ojo (no radioterapia) **(Brazo X.1)**
- Pat. Riesgo alto ⇨ VCE x 4 ciclos, EBA otro ojo (no radioterapia) **(Brazo X.1)**
- Pat. Positiva (estadio StJude II) ⇨ QT VCE x 4 ciclos + Rt (45 Gy), **(Brazo D.3)**

Estrato A
únicamente
UNILATERAL

- RE I-III ⇨ Quimioterapia VC x 6 ciclos, EBAG con control local cada 1-2 ciclos* **(Brazo A.1)**
- RE IV, V ⇨ Enucleación primaria ⇨ Quimioterapia y radioterapia en función de patología **(Brazo A.2)**

Estrato B
Bilateral temprano

RE I- III bilateral ⇨ Quimioterapia VC por 6 ciclos, EBAG con control local cada 1-2 ciclos **(Brazo B.1)**

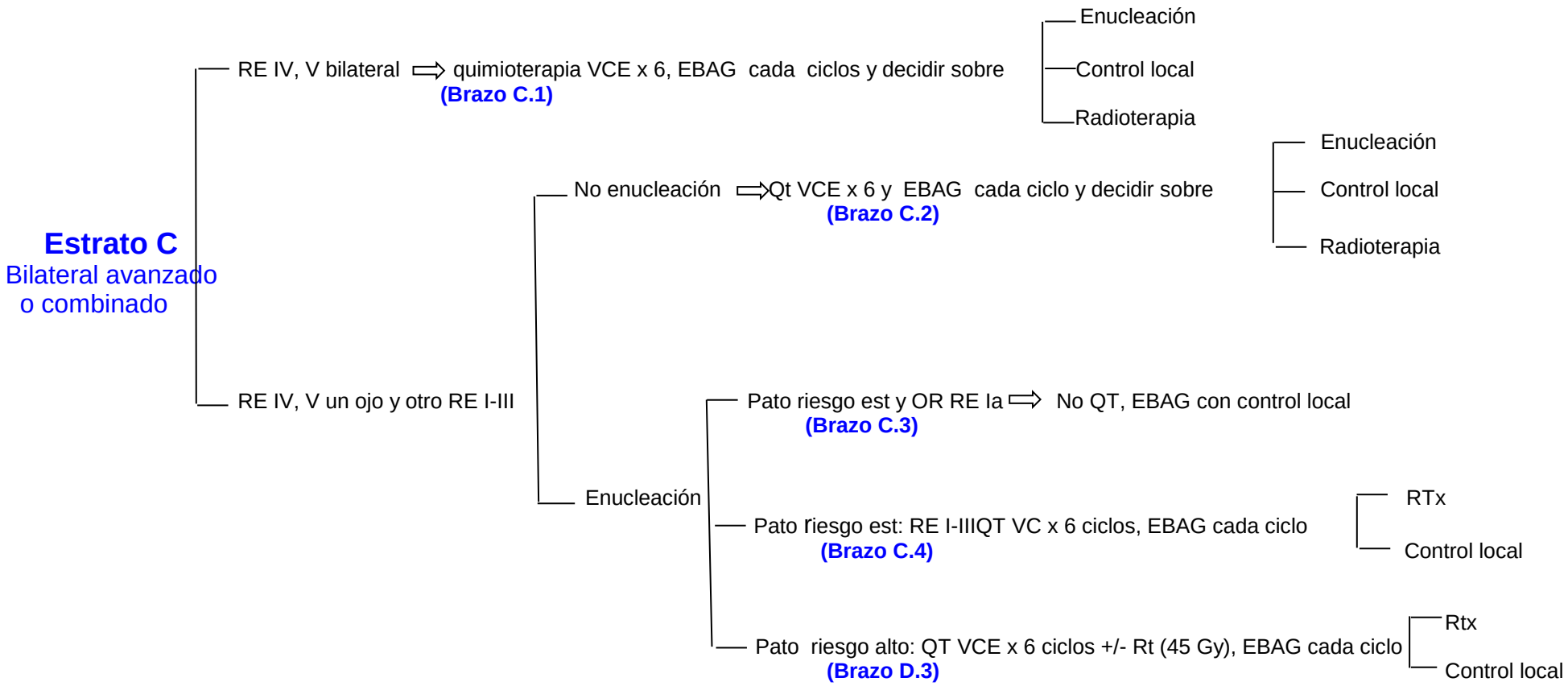
APENDICE VII

RETINOBLASTOMA II

Algoritmo de Tratamiento según Estratos

Estrato C

Bilateal Avanzado o combinado



Control Local – sólo laser y/o crioterapia

APENDICE VII

RETINOBLASTOMA II

Algoritmo de Tratamiento según Estratos

Estratos D, E y F

Estrato D — Enfermedad Extraocular Locoregional

- Qt VCE x 6 ciclos ⇨ Radioterapia (evaluar cirugía después de 3 ciclos) **(Brazo D.1)**

Ó

- Enucleación ⇨ Qt VCE x 6 ciclos ⇨ Radioterapia **(Brazo D.2)**

Ó

- Diferir enucleacion, dar 2 ciclos Qt ⇨ enucleación ⇨ 4 ciclos quimioterapia ⇨ radioterapia **(Brazo D.3)**

Estrato E (Intención Curativa)

Enfermedad extraocular al SNC

- Qt VCE x 3 ciclos ⇨ Evaluar radioterapia y/o cirugía después de 3 ciclos) Qt x 3 ciclos **(Brazo E.1)**

Ó

- Enucleación ⇨ Qt VCE x 6 ciclos ⇨ Radioterapia **(Brazo E.2)**

Ó

- Diferir enucleacion, dar 2-3 ciclos Qt ⇨ enucleación ⇨ 4 ciclos quimioterapia ⇨ radioterapia **(Brazo E.3)**

Enfermedad Extraocular a distancia

- Qt VCE x 3 ciclos ⇨ Evaluar radioterapia y/o cirugía después de 3 ciclos) ⇨ Qt x 3 ciclos **(Brazo E.4)**

Ó

- Enucleación ⇨ Qt VCE x 6 ciclos ⇨ Radioterapia **(Brazo E.5)**

Ó

- Diferir enucleacion, dar 2-3 ciclos Qt enucleación ⇨ 4 ciclos quimioterapia ⇨ radioterapia **(Brazo E.6)**

Estrato F – **PALIACION** ⇨ ciclofosfamida x 6 ciclos +/- radioterapia y tx dolor **(Brazo F)**

V: Vincristina, E: Etopósido, C: Carboplatino, ciclo: ciclofosfamida, CEM:, RTx; radioterapia, Qt: quimioterapia, EBAG: evaluación bajo anestesia general, Tx; tratamiento. Control local: crio, láser o braquiterapia dependiendo de cada centro.

APENDICE VIII
Definiciones patológicas de retinoblastoma

Tres (3) secciones seriadas de todo el globo (una debe incluir el nervio óptico), el nervio óptico, el nervio óptico al corte, y tejidos extraoculares deben hacerse para determinar la extensión de la enfermedad.

La patología debe mencionar el estado y presencia de tumor de las siguientes estructuras del globo y nervio óptico extraídos:

Definiciones histo-patológicas (establecida por el patólogo):

Nervio óptico involucrado:
- Prelaminar: si tumor toca pero no penetra la lamina cribosa
- Laminar: si tumor penetra pero no atraviesa la lamina cribosa
- Postlaminar: si tumor atraviesa la lamina cribosa e invade el N. óptico, al corte es negativo
- Nivel del corte posterior: tumor al corte del N. óptico tiene tumor, describir si invade meninges

Esclera: si invade pero no atraviesa la esclera. Si atraviesa TODA la esclera se considera enfermedad orbitaria
Venas episclerales: si hay invasión o trombo de tumor en la vena.
Cuerpo Ciliar/iris: tumor el cuerpo ciliar, disrumpiendo la membrana (no incluye neovascularización)
Cámara anterior: tumor dentro de la cama anterior (células o masa)

Coroides:
- Invasión focal: cualquier otra invasión excepto como descrito abajo.
- Invasión masiva: cuando cualquier área de la coroides tiene invasión de 3 o más milímetros de diámetro que invade el espesor competo de la coroides sin invadir la esclera.

Definicion de riesgo por patología (establecida por el patologo y oncologo)

Riesgo Estándar: ausencia de los factores mencionados en Riesgo Alto

Riesgo Alto: Infiltracion masiva de coroides, invasion de camara anterior, invasión del cuerpo ciliar o iris. Invasion de la esclera sin atravesarla, invasion del nervio óptico (pero no al corte del nervio), e invasión o trombo en la vena episcleral.

Patologia positiva: infiltración trans-esclera, tumor positivo al corte del nervio óptico, tumor fuera del globo y/o globo destruido o tisis.