



PRINCIPALES ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DEL RETINOBLASTOMA EN NIÑOS. SU ACTUALIZACIÓN

Autores: Suzanne Santiesteban Puerta¹, Guillermo Manuel Figueredo Montero², Delmis Esther Montero Verdecia³, Mirtha Ofelia Rondón Peña⁴, Yordan Álvarez Rondón⁵, Xenia de la Caridad Napoles Bello⁶, Claudett Mauren Álvarez Rondón⁷.

1Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo. Cuba. Estudiante de 4to año de Medicina. Alumna Ayudante de Oftalmología. susanesp@infomed.sld.cu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2357-9337>

2 Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo. Cuba. Estudiante de 5to año de Medicina. Alumno Ayudante de Cardiología. guille98@nauta.cu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8659-9709>

3 Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al niño. Profesora Asistente. Hospital Pediátrico Hermanos Cordové. Granma. Cuba. delmism@infomed.sld.cu .ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-5800-5109> WATHSAPP: +53 53084193.

4 Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al niño. Profesora Asistente. Hospital Pediátrico Hermanos Cordové. Granma. Cuba. mirthar@infomed.sld.cu . ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0357-7211>

5 Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo. Cuba. Estudiante de 1er año de Medicina. Yalvarez01@nauta.cu
ORCID: : <https://orcid.org/0000-0002-6860-8894>

6 Dra en Medicina. Residente de 1er año de Medicina General Integral. Policlínico#1 Francisca Rivero Arocha. CMF#14 Manzanillo.Granma.Cuba xenianapoles@nauta.cu
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2655-4354>.

7 Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo. Cuba. Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno Ayudante de Oftalmología. cmauren@nauta.cu
ORCID: <https://orcid.org/000-0003-0194-601X>



RESUMEN

Introducción: el retinoblastoma es el tumor ocular maligno más frecuente en los niños, producido por una mutación en el gen supresor de tumores retinoblastoma 1 (RB1) del genoma de células retinianas, que se origina en la capa nuclear interna de la retina, considerado una enfermedad autosómica dominante, en donde generalmente ambos alelos del gen RB1 se encuentran mutados lo que ocasiona que el pRb se inactive y genere alteraciones en el ciclo celular. Puede afectar uno o ambos ojos, siendo el signo más común la leucocoria. Tras la sospecha clínica se realiza una oftalmoscopia indirecta con midriasis completa su localización. Se pueden aplicar técnicas de imagen como el ultrasonido b-scan, la tomografía computarizada y la resonancia magnética para confirmar el diagnóstico y explorar la naturaleza de la lesión. **Objetivo:** revisar la evolución de la enfermedad tanto en los aspectos moleculares, clínicos, diagnósticos y fundamentalmente terapéuticos brinda, en los últimos años un mejor manejo de los pacientes infantes con esta grave condición. **Método:** se realizó en una breve revisión bibliográfica basada en la recopilación de múltiples literaturas. **Conclusiones:** la quimio reducción seguida por la consolidación focal adyuvante, en combinación con la detección temprana, contribuyen al aumento de la supervivencia global y a una disminución de la morbilidad.

Palabras clave: Retinoblastoma; Tumor; Retina; Terapéutica.

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es un tumor poco común que surge de la retina y suele crecer debajo de esta y hacia el cuerpo vítreo. El compromiso de las membranas oculares y el nervio óptico se produce en una secuencia de complicaciones a medida que el tumor progresa. La invasión de las membranas coroides es frecuente, aunque la aparición de invasión masiva habitualmente se limita a la enfermedad avanzada. Después de la invasión de la coroides, el tumor llega a la circulación sistémica y crea la posibilidad de metástasis. La progresión adicional a través de las membranas oculares conduce a la invasión de la esclerótica y la órbita. En la porción delantera, el tumor que invade la cámara anterior puede acceder a la circulación sistémica a través del canal de Schlemm. La progresión a través del nervio óptico y más allá de la lámina cribosa aumenta el riesgo de diseminación sistémica y por el SNC. ^(1,2)



Afecta a 1/15.000-1/30.000 nacidos vivos y representa alrededor del 3% de los cánceres pediátricos a nivel mundial. Por lo general, se diagnostica en niños 2 años; 5% de los casos se diagnostican en los mayores de 5 años. El cáncer puede ser hereditario; la herencia es principalmente autosómica dominante, pero con penetrancia incompleta (los síntomas clínicos no siempre están presentes en los individuos que tienen la mutación causante de la enfermedad). Alrededor del 25% de los pacientes tienen enfermedad bilateral, que siempre es hereditaria. Otro 15% de los pacientes tiene enfermedad unilateral hereditaria, y el 60% restante presenta enfermedad unilateral no hereditaria. ^(1, 3,4)La edad en el momento de las manifestaciones iniciales se correlaciona con lateralidad; los pacientes que tienen enfermedad bilateral exhiben manifestaciones a una edad más temprana, por lo general, en los primeros 12 meses de vida.

Entre los principales síntomas y signos se encuentran la leucocoria, que en ocasiones se observa por primera vez después de tomar una fotografía con flash. El estrabismo es el segundo signo de presentación más frecuente y, por lo habitual, se correlaciona con compromiso macular. Los tumores intraoculares muy avanzados producen dolor, celulitis orbitaria, glaucoma o buftalmia. A medida que el tumor progresa, los pacientes pueden presentar enfermedad orbitaria o metastásica. Las metástasis se encuentran en los ganglios linfáticos pre auricular y latero cervicales, en el SNC o en forma sistémica (con frecuencia, en los huesos, la médula ósea y el hígado). ⁽⁵⁾

En los Estados Unidos, se observa que los niños de ascendencia hispana y aquellos que viven en condiciones socioeconómicas precarias presentan una enfermedad más avanzada. El diagnóstico de retinoblastoma intraocular habitualmente se realiza sin confirmación patológica. Para examinar la retina completa, es necesario un examen con anestesia, una pupila dilatada al máximo e indentación escleral. Se debe documentar en gran detalle el número, la ubicación y el tamaño de los tumores; la presencia de desprendimiento de retina y de líquido subretiniano; y la presencia de diseminación subretiniana y vítrea. La ecografía ocular bidimensional y las imágenes por resonancia magnética (IRM) son útiles para diferenciar el retinoblastoma de otras causas de leucocoria y para evaluar la diseminación fuera de la esclerótica y del ojo en niños con retinoblastoma intraocular avanzado. El realce del nervio óptico en la



IRM no indica necesariamente que hay compromiso por lo que estos hallazgos se deben interpretar con cautela. La detección de ARNm de la sintasa de gangliósido GD2 mediante reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción en el líquido cefalorraquídeo en el momento del diagnóstico podría servir de marcador de enfermedad en el SNC. ⁽⁶⁻⁸⁾

En caso de sospechar extensión extraocular, también es necesario sopesar si se evalúa la presencia de enfermedad metastásica mediante imágenes o evaluación de características patológicas de riesgo alto en el ojo enucleado (es decir, invasión masiva de la coroides o compromiso de la esclerótica o el nervio óptico más allá de la lámina cribrosa). Los pacientes que presentan estas características patológicas en el ojo enucleado tienen un riesgo alto de metástasis. En estos casos, se puede realizar una centellografía ósea, aspiración de la médula ósea y biopsias, así como una punción lumbar.

Si el cáncer se trata cuando es intraocular, pueden curarse más del 90% de los pacientes. El pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica es malo. ^(5,9)

MÉTODO

Se realizó en una breve revisión bibliográfica basada en la recopilación de múltiples literaturas ya revisadas anteriormente. Para la localización de los documentos bibliográficos se utilizaron varias fuentes; se realizaron búsquedas en internet utilizando los descriptores pertinentes.

DESARROLLO

El retinoblastoma es un tumor de los conos de la retina, poco diferenciado, que se presenta en niños entre los primeros años de vida (hasta los 6 años). Presenta dos formas: hereditaria (autosómica dominante), que generalmente es bilateral y múltiple, y no hereditaria, por una mutación en la banda q14 del cromosoma 13, que generalmente es unilateral y esporádica. El síntoma principal es la leucocoria (reflejo blanquecino de la pupila) y el estrabismo. Es importante su diagnóstico precoz y su tratamiento oportuno, evitándose así la enucleación ocular. ^(1, 7,10)

El tratamiento del retinoblastoma se adapta a la carga de enfermedad intraocular y extraocular, la lateralidad de la enfermedad, el estado de la línea germinal del gen *RB1* y la posibilidad de preservar la vista. En los pacientes que presentan enfermedad intraocular, en particular, aquellos con compromiso ocular bilateral, un enfoque



conservador que consiste en la reducción del tumor con quimioterapia intravenosa o en la arteria oftálmica, acompañada por terapia local intensiva, puede dar lugar a tasas altas de rescate ocular. La radioterapia, uno de los tratamientos más eficaces para el retinoblastoma, se suele reservar para los casos de progresión de la enfermedad intraocular o extraocular. Muchos tratamientos que se consideraban el estándar de atención no han sido sometidos a estudio con métodos aleatorizados.

Para optimizar los desenlaces del tratamiento, es necesario que su planificación esté a cargo de un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en el abordaje de tumores oculares infantiles, incluso un oncólogo pediatra, un oftalmólogo y un radioncólogo. La evaluación en centros oncológicos especializados es muy recomendable antes de iniciar el tratamiento con el fin de aumentar la probabilidad de rescate ocular y preservación de la vista. ^(3,5)

Los objetivos del tratamiento son los siguientes:

1. Erradicar la enfermedad para salvar la vida del paciente.
2. Preservar la vista tanto como sea posible.
3. Disminuir el riesgo de secuelas tardías del tratamiento.

Para la elección de la terapia del retinoblastoma hay que tener en cuenta varios factores: focalidad del cáncer (puede ser bifocal si afecta a un ojo, o unifocal si hay presencia en ambos), la edad del paciente y localización del tumor.

Las opciones de terapéuticas, según la Sociedad Española de Oncología Médica son:

1. Enucleación.
2. Tratamiento local (crioterapia, terapia con láser y braquiterapia).
3. Quimioterapia sistémica.
4. Infusión de quimioterapia en la arteria oftálmica.
5. Quimioterapia intravítrea.
6. Quimioterapia debajo de la cápsula de Tenon.
7. Radioterapia , braquiterapia). ⁽¹⁰⁾

ENUCLEACIÓN

Se indica la resección inicial del ojo para tumores grandes que llenan el cuerpo vítreo con poca o ninguna probabilidad de restaurar la visión, y en casos de extensión a la cámara anterior o en presencia de glaucoma neovascular. Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar una recidiva orbitaria de la



enfermedad, sobre todo durante los dos primeros años después de la enucleación. La enucleación también se usa como tratamiento de rescate en casos de progresión o recidiva de la enfermedad. El espécimen de patología se debe examinar minuciosamente para identificar a los pacientes que tienen riesgo algo de diseminación extraocular y que podrían necesitar quimioterapia adyuvante.

TRATAMIENTO LOCAL

Crioterapia: aplicación de una criosonda a la esclerótica en la vecindad inmediata del tumor retiniano. Se usa como tratamiento primario o con quimioterapia para tumores menores de 4 diámetros discuales (DD) ubicados en la parte anterior de la retina.

Terapia con láser: como tratamiento primario de tumores pequeños, o combinada con quimioterapia para tumores más grandes. La fotocoagulación tradicional (láser de argón), en la que se aplicaba el rayo láser alrededor del tumor para incidir sobre la vasculatura del tumor se dejó de lado y dio paso a la termoterapia (láser de diodo). La termoterapia se administra directamente en la superficie del tumor mediante rayos de longitud de onda en el espectro infrarrojo.

Braquiterapia: para tumores grandes que no son susceptibles a la crioterapia o terapia con láser, proporciona un mecanismo eficaz para el control local.

QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

Entorno adyuvante para pacientes con características patológicas de riesgo alto :la mayoría de los esquemas de tratamiento incluyen una combinación de tres fármacos con vincristina, etopósido y carboplatino, ya sea solos o en alternancia con ciclofosfamida y una antraciclina.

Tratamiento de pacientes con enfermedad extraocular y metastásica: esquemas con cisplatino que incluyen consolidación con quimioterapia de dosis altas y rescate autógeno de células madre hematopoyéticas para los pacientes que tienen enfermedad extraorbitaria. Tratamiento quimiorreductor combinado con terapia local intensiva para pacientes sometidos a tratamiento de rescate ocular.

Durante los últimos 20 años, el estándar de atención ha sido la quimioterapia sistémica para reducir el volumen tumoral (quimiorreducción), facilitar la administración de tratamientos locales y evitar los efectos a largo plazo de la



radioterapia. La tasa de éxito del rescate ocular difiere entre las instituciones, pero en general, se han obtenido desenlaces oculares favorables en tumores individuales sin diseminación vítrea.

También se puede iniciar o continuar la quimioterapia junto con control local simultáneo. El grupo asignado a los ojos, según la definición de la International Classification of Retinoblastoma, es el mejor factor pronóstico de rescate ocular cuando se utiliza este abordaje. En un estudio sin aleatorización realizado en una sola institución de 345 pacientes con tumores de Grupos D o E, se comparó la enucleación primaria y la quimioterapia adyuvante para las características patológicas de riesgo alto con la quimioterapia sistémica seguida de enucleación o sin esta, según estuviera indicado. La incidencia de recidiva local y metástasis fue de menos de 1 %, con independencia del tipo de abordaje.

En contraste con 100 % de enucleación, las enucleaciones posteriores se realizaron en solo 41 % de los niños que recibieron quimiorreducción sistémica, ninguno de estos niños presentó características patológicas de riesgo alto en el ojo tratado con quimiorreducción. En un estudio retrospectivo de pacientes con tumores del Grupo D, cuyos ojos recibieron tratamiento primario con quimioterapia intravenosa y nunca se enuclearon, más del 50 % de los pacientes tenían una agudeza visual menor de 20/200 y 75 % de los pacientes presentaban estrabismo.

La recidiva local del tumor es frecuente en los primeros años posteriores al tratamiento y, a menudo, se puede tratar con éxito con terapia local. Es más probable que los pacientes con enfermedad hereditaria, los más jóvenes y aquellos con antecedentes familiares de esta enfermedad presenten tumores nuevos. La quimioterapia sirve para tratar lesiones pequeñas que no se detectaron antes ya que retarda el crecimiento, lo cual mejora en general el rescate ocular mediante terapia local. ^(11,12)

INFUSIÓN DE QUIMIOTERAPIA EN LA ARTERIA OFTÁLMICA

La administración directa de quimioterapia en el ojo mediante canulación de la arteria oftálmica es un método factible y eficaz de rescate ocular. El melfalán es el fármaco



que se utiliza con mayor frecuencia y eficacia. A menudo, se combina con topotecán o carboplatino cuando la reacción fue subóptima o hay enfermedad intraocular muy avanzada.

Los pacientes con enfermedad intraocular temprana (ojos de los Grupos B y C) tienen desenlaces satisfactorios y se les puede tratar con monoterapia.

Los ojos del Grupo D presentan desenlaces más precarios: tasas de supervivencia sin radiación ocular de 80 % para los ojos con diseminación subretiniana y de 65 % para los ojos con diseminación vítrea. En algunos centros se notificaron tasas más altas de rescate ocular en los ojos de Grupos D y E unilaterales cuando se usó un régimen de quimioterapia con tres fármacos. En los pacientes con enfermedad intraocular muy avanzada una alternativa de tratamiento es emplear quimioterapia sistémica seguida de consolidación con melfalán intrararterial.

Las tasas de rescate ocular cuando se administra quimioterapia intrararterial como tratamiento de rescate para los pacientes con enfermedad recidivante o progresiva son, de modo sistemático, más bajas; las tasas de supervivencia general son de 50 a 60 %. No obstante, se informó de tasas de rescate ocular sin radioterapia a los 2 años de 75 % con el empleo de un esquema farmacológico más intensivo con tres fármacos (melfalán, topotecán y carboplatino) en los pacientes cuya enfermedad progresó después del tratamiento estándar sistémico y local.

Los pacientes con enfermedad bilateral se pueden someter a una administración intrararterial en tándem. En dichas circunstancias, los pacientes tienen un riesgo más alto de efectos tóxicos sistémicos de la exposición al melfalán, así que, durante el procedimiento en tándem, se puede usar carboplatino en monoterapia con el fin de tratar el ojo con enfermedad menos avanzada. En los neonatos y lactantes muy pequeños en quienes la canulación de arteria oftálmica no es viable, se observó que el tratamiento *punte* con carboplatino sistémico en monoterapia hasta que el lactante cumpla 3 meses o pese 6 kg seguido de consolidación con quimioterapia intrararterial es muy eficaz, su tasa de supervivencia ocular sin radiación a 1 año fue de 95 %.



Si bien la diseminación vítreo subretiniana se puede controlar bien con quimioterapia intrarterial, es posible que sea difícil de controlar solo con quimioterapia intrarterial o intravenosa. Se puede presentar diseminación a la cámara anterior después de la quimioterapia intrarterial o intravenosa, tal como se describió en una serie en donde se detectó diseminación mediante examen clínico en 6 de 12 ojos (50 %) y mediante examen histopatológico en 8 de 12 ojos (67 %). Este resultado indica que la quimioterapia intrarterial parece ofrecer eficacia superior para la enfermedad del segmento posterior.

Según parece, la adición de quimioterapia intravítrea a la quimioterapia intrarterial mejora de forma notable la eficacia general del tratamiento en los ojos con diseminación vítreo; en especial, en el caso de diseminación vítreo difusa (para obtener más información, consultar la sección Quimioterapia intravítrea de este sumario). De manera similar, la adición de quimioterapia intrarterial a la quimioterapia intravenosa es más eficaz para tratar la diseminación vítreo; al igual que con la quimioterapia intrarterial primaria, se necesitan cada vez más ciclos de quimioterapia intravítrea para el control del polvo, las esferas y las nubes de las semillas. ⁽¹¹⁻¹³⁾

QUIMIOTERAPIA INTRAVÍTREA

En estudios se indicó que la inyección intravítrea directa de melfalán o topotecán quizá sea eficaz para neutralizar la diseminación activa en el cuerpo vítreo. En un estudio retrospectivo de 264 ojos (250 niños) tratados con melfalán intravítreo para el control de la diseminación vítreo durante un período de 20 años, se informó de una tasa de remisión completa de 68 %. La incidencia de diseminación extraocular fue baja y se presentó en los niños que tenían características de riesgo alto. Debido a preocupaciones iniciales sobre el potencial de diseminación tumoral se ha limitado el uso de la quimioterapia intravítrea. Sin embargo, en una revisión se calculó que la proporción de pacientes que presentan diseminación tumoral extraocular, posiblemente como consecuencia de la inyección en el cuerpo vítreo, es insignificante.

Los efectos secundarios importantes de la quimioterapia intravítrea son poco comunes, aunque cada inyección produce una disminución pequeña en el



funcionamiento de la retina, según la medición con ERG. En la etapa actual de tratamiento del retinoblastoma con quimioterapia intrarterial y quimioterapia intravítrea (según indicación por diseminación vítrea) se ha mejorado el rescate del globo ocular en ojos con retinoblastoma en estadio avanzado en comparación con niños tratados en años anteriores con quimioterapia intrarterial sola.

QUIMIOTERAPIA DEBAJO DE LA CÁPSULA DE TENON

La administración periocular de carboplatino, que produce altas concentraciones intraoculares de este fármaco, se emplea con frecuencia como abordaje de rescate ocular, en particular, cuando la carga tumoral vítrea es alta. El oftalmólogo administra el carboplatino en el espacio debajo de la cápsula de Tenon. En general, se combina con quimioterapia sistémica y terapias oftálmicas locales en pacientes con enfermedad vítrea. También se han observado reacciones favorables cuando se administra el topotecán debajo de la cápsula de Tenon. ^(14,15)

Radioterapia

El retinoblastoma es una neoplasia maligna muy sensible a la radiación. Las dosis de RHE que oscilan entre 35 y 46 Gy generalmente producen remisiones a largo plazo. Debido a la necesidad de sedar a los niños pequeños y las complejidades de planificar la zona de irradiación, es importante la pericia técnica en radioterapia pediátrica. La radioterapia se usa en casos de progresión después de aplicar abordajes conservadores en pacientes con diseminación extraocular y como parte del tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica.

Los métodos más recientes de administración de la RHE se aplican con la intención de reducir los efectos adversos a largo plazo. Estos son la radioterapia de intensidad modulada y la radioterapia con haz de protones (radioterapia con partículas cargadas).^[67-70] Los datos preliminares indican que la radioterapia de protones se vincula con un riesgo más bajo de malignidad inducida por la radiación en los sobrevivientes de retinoblastoma hereditario. En un estudio sin aleatorización en el que se compararon dos cohortes contemporáneas de pacientes de retinoblastoma hereditario tratados con radioterapia con fotones o radioterapia con protones, la



incidencia acumulada de 10 años de NS inducidas por radiación fue significativamente diferente entre los dos grupos (0 % para la radiación con protones vs. 14 % para la radiación con fotones, $P = 0,015$).[71]

La RHE administrada a lactantes impide el crecimiento de los huesos orbitarios y produce deformidades cosméticas. La RHE también aumenta el riesgo de NS en niños con retinoblastoma hereditario. (3, 16,17)

Braquiterapia

Una de las indicaciones de la radioterapia con placas son los tumores solitarios con un diámetro que oscila entre 6 y 15 mm, grosor de 10 mm o menos y ubicación del tumor a más de 3 mm de la papila óptica o fovea. El radioisótopo que se usa con mayor frecuencia es el yodo I 125, aunque otros como el iridio Ir 192 y el rutenio Ru 106 también son eficaces. En combinación con el uso adecuado de quimioterapia y otras formas de consolidación focal, la braquiterapia puede ser muy eficaz para el tratamiento de tumores localizados en la retina que no son susceptibles a otros métodos de terapia local.[24,72,73]

NUEVA TERAPIA EXPERIMENTAL BASADA EN VIRUS

Una nueva terapia experimental basada en virus frena la progresión del retinoblastoma, un cáncer ocular que suele afectar a niños, según ha demostrado una investigación internacional liderada desde el Institut de Recerca Sant Joan de Déu, en Barcelona, y realizada en ratones. La terapia ha mostrado también actividad antitumoral en un niño afectado por la enfermedad en un ensayo clínico preliminar.

Los tratamientos actuales, basados en quimioterapia y radioterapia, suelen ser eficaces en la mayoría de casos, pero pueden causar daños en los ojos y pérdidas de visión permanentes. Algunos tumores, además, terminan volviéndose resistentes a la quimioterapia. En estos casos, la única opción que queda es extirpar el ojo del niño afectado para evitar que el retinoblastoma derive en metástasis.

Los investigadores liderados desde el Institut de Recerca Sant Joan de Déu han desarrollado una nueva estrategia terapéutica que utiliza virus modificados genéticamente para que sólo infecten y destruyan células tumorales. Es la clase de



virus, llamados adenovirus oncolíticos, específicamente en este caso se trata del VCN-01.

Los científicos han alterado los adenovirus para que se dirijan exclusivamente a las células del retinoblastoma, que en la mayoría de casos presentan alteraciones en un gen llamado RB1. Una vez entra en contacto con las células tumorales, las infecta y las destruye. En cambio, las células sanas, en las que el gen RB1 funciona correctamente, permanecen a salvo de la infección. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾

CONCLUSIONES

- Las principales estrategias terapéuticas para el tratamiento al retinoblastoma en niños son la enucleación (más usada en Cuba), el tratamiento local, la quimioterapia sistémica, la infusión de quimioterapia en la arteria oftálmica, la quimioterapia intravítrea, la quimioterapia debajo de la cápsula de Tenon y la radioterapia.
- El método más utilizado a nivel mundial en el tratamiento de esta enfermedad es la quimioterapia sistémica, aunque se ha demostrado que desencadena efectos colaterales adversos, que pueden llegar al desarrollo de leucemias fatales dados los altos niveles de toxicidad de la droga utilizada.
- La técnica más actual para el tratamiento es la que utiliza virus modificados genéticamente que sólo infecten y destruyan células tumorales. Es la clase de virus, llamados adenovirus oncolíticos, específicamente en este caso se trata del VCN-01.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramírez García LK, Ortiz Ramos DL, Gómez Cabrera CG, Vigoa Aranguren L, Rojas Rondón I, Abreu Perdomo FA. Caracterización clinicopatológica de los tumores malignos palpebrales. *Rev Cubana Oftalmol Internet*. 2014 Mar [citado 22 Jun 2021]; 27(1):79-90. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762014000100009&lng=es
2. Melgares Ramos MÁ, Pardo Lora C, Salazar Rodriguez S, Silveira Melgares Y. Comportamiento de los tumores malignos de los párpados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. *Rev Cubana Oftalmol [Internet]*. 2018



Ago [citado 22 Jun 2021]; 26(2):285-93. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762013000200011&lng=es

3. Milanés Armengol AR, Curbelo Gómez M, Molina Castellanos K, LullTombo MA, Landestoy Borrell M, Milanés Molina M. Correspondencia entre diagnóstico clínico e histopatológico de los tumores de los anexos oculares. Medisur [Internet]. 2017 Oct [citado 22 Jun 2021]; 13 5):605-16. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727897X2015000500007&lng=es

4. AudivertHung Y, García Gali M de J, Duperet Carvajal D, Ortiz Silveira M, AudivertHung CT. Diagnóstico clínico e histopatológico de los tumores de los anexos oculares. MEDISAN [online]. 2016 [citado 22 Jun 2021];18(4):544-50. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000400012

5. Rojas Rondón I, Pérez Rodríguez L, Ramírez García LK, Gómez Cabrera C, Vigoa Aranguren L. Correlación clínica y anatomopatológica de los tumores palpebrales intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Oculoplastia. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2016 Mar [[citado 22 Jun 2021];27(1):119-28. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762014000100012&lng=es

6. González García JL, Santos Silva D, Abreu Perdomo FA, Melgares Ramos MÁ, Valdivia Bregado YT. Complicaciones tardías de la radioterapia ocular. Presentación de caso. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2018 Mar [citado 22 Jun 2021];29(1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762016000100015&lng=es

7. Alemañy González J, Aragonés Cruz B, Moreno de León MM. Mitomicina C en el tratamiento de las neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales. Acta Médica. 2015 [citado 22 Jun 2021];16(2). Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol16_2_15/act04215.htm

8. Gómez Cabrera C, Cabrera Arias JG, Sosa Palacios O, Ramírez García L. K, Vigoa Aranguren L. Caracterización epidemiológica de la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2019 Mar [citado 22 Jun 2021]; 7(1):100-8. Disponible



en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762014000100010&lng=es

9. Pérez Llanes A, Cárdenas Pérez FY, Hernández Sánchez Y, Carrazana Pérez YM, Estrada Amador B, Gómez Cabrera C. Carcinoma de células escamosas de la conjuntiva en adultos jóvenes inmunocompetentes. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2016 Mar [citado 22 Jun 2021];27(1):155-60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762014000100016&lng=es

10. Orozco-Cárdenas A, Liu-Wu YC. Factores pronósticos basados en el estudio anatomopatológico de melanoma ocular. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. 2014;610:185-9.

11. Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore: John Hopkins University; 2014 [citado 14 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://omim.org/entry/180200>

12. Gelaw Y, Shoukry SM, Othaman IS. Unusually very late-onset new growth of intraocular retinoblastoma: a case report and review of literature. Am J Ophthalmol Case Reports. 2017 [citado 22 de Jun de 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc.2016.12.013>

13. Mendoza E, Cogollo AP, Mendoza CA, Santiesteban R. Clínica de las lesiones orbitarias y su proceder quirúrgico. Rev Cubana Oftalmol. 2018 [citado 22 de Jun de 2021]. Disponible en: http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762005000200003

14. Ali MJ, Pujari A, Dave TV, Kaliki S, Naik MN. Clinicopathological profile of orbital exenteration: 14 years of experience from a tertiary eyecare center in South India. Int Ophthalmol. 2015 [citado 22 de Jun de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26249131>

15. Parikh D, Shinder R. Primary renal carcinoid metastatic to the orbit. Ophthalmol Plast Reconstr Surg. 2015;31(2):37-8.

16. Zubillaga I, Falguera MI, Sánchez G, Montalvo JJ, Díez R. Abordaje subcraneal. Consideraciones técnicas y aplicaciones en patología traumática craneofacial. Neurocirugía. 2020 [citado 22 de Jun de 2021];21(6). Disponible en: http://www.Gold_weight_eyelid_implantation_in_the_treatment_of_paralytic_lagophthalmos



17. Seiichiro M, Yoshinori H, Kentaro H, Naokatu S. Superolateral orbitotomy for intraorbital tumors: comparison with the conventional approach. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016;77(6):473-8.
18. Morera Sánchez F, Balcells González R, Pérez Araya M. Manejo del trauma ocular para profesionales de la salud. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2019.
19. Gallo Borrero DE, Letfor Allen S. Trauma ocular en la infancia. *Rev Cubana Oftamol [revista en Internet]*. 2019 [citado 22 de Jun de 2021] ; 32 (3): [aprox. 9p]. Available from: <http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/773>.
20. González M. Intercalación [Internet]. Caba: CONICET; 2010. [citado 22 de Jun de 2021] Available from: <https://quimica.laguia2000.com/conceptos-basicos/intercalacion>