



Retinoblastoma avanzado: hallazgos histopatológicos postratamiento

Dra. María Eugenia Orellana ¹ .

Lic. Carmen Abreu ² .

Dr. Rházes López ³ .

Dr. Pablo Quintero ⁴ .

¹Sección de Oftalmopatología "Dr. Rafael Cordero – Moreno y Dra. Malaquita de Cordero – Moreno", Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela

²Sección de Oftalmopatología "Dr. Rafael Cordero – Moreno y Dra. Malaquita de Cordero – Moreno", Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela

³Servicio de Oftalmología, Hospital General de Este "Dr. Domingo Luciani"

⁴Servicio de Oftalmología, Hospital General de Este "Dr. Domingo Luciani"

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 03 de Abril del 2019 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

El retinoblastoma es el tumor intraocular más común de la infancia y el segundo tumor intraocular primario más frecuente en cualquier grupo etario. Objetivo: describir y comparar las características del retinoblastoma en casos que recibieron tratamiento y en no tratados. Métodos: estudio retrospectivo - descriptivo. Resultados: en los casos tratados, la mayoría tuvieron crecimiento mixto, abundante calcificación y siembras tumorales. A diferencia de los casos sin tratamiento previo en los cuales fue más frecuente el crecimiento endofítico,

calcificaciones de ausentes a moderadas, y siembras tumorales de tipo polvo - esférulas - nubes. Con Chi-cuadrado no hubo diferencias significativas y con el test de U Mann - Whitney para comparar los tipos de siembras, no hubo significancia estadística. Conclusión: los hallazgos fueron similares en ambos grupos, sin mostrar significancia estadística en las variables. Es de importancia el reporte de los hallazgos mencionados para la descripción, estadificación histopatológica y consecuente pronóstico de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: retinoblastoma, patología, oncología, tratamiento, tumor

ADVANCED RETINOBLASTOMA: POST TREATMENT HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS

SUMMARY

Retinoblastoma is the most common intraocular tumor in childhood and the second common intraocular primary tumor in any age group. Objective: The aim was to describe and compare characteristics in retinoblastoma cases treated or not. Methods: descriptive - retrospective study. Results: the majority of treated cases had mixed growth pattern, extensive calcification and tumor seedings. Non - treated cases showed endophytic growth pattern, absence or moderate calcification and tumor seedings. Chi - square were non-significant as well as U Mann - Whitney test. Conclusion: histopathological findings were similar in both groups, without statistically significant data. Description of morphologic changes is important for histopathological classification, patient staging and prognosis.

KEY WORDS: retinoblastoma, pathology, oncology, treatment, tumor

RETINOBLASTOMA AVANZADO: HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS POSTRATAMIENTO

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es el tumor intraocular más común de la infancia y el segundo tumor intraocular primario más frecuente en cualquier grupo etario, esta es una neoplasia de origen neuroectodérmico extraordinariamente radiosensible. ⁽¹⁾

Este tumor embrionario de origen retinal, se presenta generalmente en niños menores de 4 años, puede ser causa de ceguera e incluso muerte si no se trata adecuadamente. Su incidencia es baja, de un caso por cada 15.000-20.000 nacidos vivos. Su diagnóstico, junto a su frecuente carácter hereditario (en un 40-50% de los casos se transmite con carácter autosómico dominante con alta penetrancia), han hecho del retinoblastoma un paradigma del cáncer hereditario. ⁽²⁾

En globos oculares tratados con enucleación primaria, los hallazgos más comunes son tumores neuroblásticos que forman pseudorosetas perivasculares, compuestos por células de escaso citoplasma y núcleo hipercromático, que pueden formar estructuras de diferenciación (rosetas de Homer - Wright, rosetas de Flexner - Wintersteiner y floretas), aun cuando tienden a ser poco diferenciados, con patrón de crecimiento mixto, con la posibilidad de invadir estructuras oculares (nervio óptico y coroides), siendo este último elemento, un factor

pronóstico de importancia. (3, 4)

Cuando se detecta tempranamente, se ubica entre los cánceres más curables. El diagnóstico precoz y el reconocimiento de las posibles implicaciones genéticas para el paciente y la familia son importantes para el manejo y consejo genético óptimo. (5)

Los objetivos planteados en este estudio fueron describir las características histopatológicas del retinoblastoma en aquellos casos que recibieron algún tipo de tratamiento, así como comparar los hallazgos histopatológicos en los casos de retinoblastoma tratados, con aquellos que no recibieron terapia neoadyuvante.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo – descriptivo, donde se estudiaron las características histopatológicas observadas en los casos de retinoblastoma recibidos en el Instituto Anatomopatológico de la U.C.V., en cinco años consecutivos que recibieron algún tipo de terapia neoadyuvante previa a la enucleación. La investigación se realizó en la Sección de Oftalmopatología “Dr. Rafael Cordero – Moreno y Dra. Malaquita de Cordero – Moreno” del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O'Daly” de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

Para la realización de este trabajo, se seleccionaron y se recolectaron los casos de retinoblastoma de los archivos de la Sección en un período de cinco años, obteniéndose un total de 85 globos oculares de 82 pacientes. Se reportaron los datos de los pacientes y la información demográfica se tabuló. De las boletas de referencia se obtuvieron la edad al diagnóstico, género, lateralidad, tiempo de evolución y tratamiento recibido, de ser el caso. Los especímenes de enucleación fueron fijados en formalina buffer al 10%, seccionados, procesados e incluidos en parafina para su posterior corte y teñido para microscopía de luz. Se revisaron las láminas histológicas, coloreadas con Hematoxilina – Eosina, PAS (ácido peryódico de Schiff) y tricrómico de Gomori.

Los parámetros histopatológicos estudiados fueron: patrón de crecimiento, grado de diferenciación, necrosis, hemorragia, calcificación, índice mitótico y apoptótico, basofilia de las paredes vasculares, siembras tumorales, así como el grado de invasión de las capas oculares (de acuerdo a la Clasificación Internacional).⁽⁶⁾ (Tabla 1)

Los patrones de crecimiento incluyeron cinco subtipos: **endofítico** en el cual el tumor crece de las capas internas de la retina hacia la cavidad vítrea. El patrón **exofítico** que crece principalmente de las capas retinianas externas hacia el espacio subretiniano, ocasionando desprendimiento de retina, pudiendo, en algunos casos, reemplazar el EPR (epitelio pigmentado de la retina) e infiltrar la coroides a través de la ruptura de la membrana de Bruch. El patrón **mixto** constituye una mezcla de los dos patrones descritos previamente. El retinoblastoma **difuso** donde el tumor sustituye la retina en forma de un engrosamiento universal de la misma y simula procesos inflamatorios; por último, el **patrón en regresión**, en el cual el tumor se acompaña de una severa reacción inflamatoria que conduce a ptisis bulbi.

El grado de diferenciación fue clasificado de acuerdo el porcentaje de estructuras de diferenciación presentes (rosetas de Flexner – Wintersteiner y floretas), siendo considerado un tumor bien diferenciado cuando más del 80% del tumor presentaba estas estructuras y poco diferenciado cuando estaban ausentes. El resto de los tumores fueron clasificados como moderadamente diferenciados. ⁽³⁾

La presencia de necrosis, hemorragia y calcificación se reportó como ausente (0), poca (+), moderada (++) y extensa (+++). El índice mitótico y apoptótico se obtuvo al sumar la cantidad de mitosis o cuerpos apoptóticos observados en diez campos de mayor aumento, siendo clasificados en menos de 5, entre 6 – 10 y más de 11 (en 10 campos de 400X).

Las siembras tumorales se reportaron en la cavidad vítrea, en el espacio subretiniano, en la cámara anterior y en la cámara posterior; siendo descritas como **polvo**, que provienen de infiltración celular simple, las **esférulas** que se originan de la expansión clonal de las siembras tipo polvo, estas pueden ser traslúcidas clínicamente o pueden tener un centro blanquecino correspondiente a necrosis rodeadas de células tumorales en mono o multicapas, y las **nubes** que se forman a consecuencia del desplazamiento del contenido del tumor primario. ⁽⁸⁾

RESULTADOS

En la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico, en el quinquenio seleccionado se recibieron 2218 especímenes, de los cuales 124 correspondieron a globos oculares, 85 de éstos tuvieron el diagnóstico definitivo de retinoblastoma.

De los 85 globos oculares de 82 pacientes observados en dicho período, la edad promedio fue de 27,6 meses, con un rango entre 3 – 120 meses. La distribución por sexo fue de 32 del género femenino y 50 del masculino, con una relación 1:1,5. El lado más frecuentemente afectado fue el izquierdo (54%). Se conoció que 22 casos (27%) fueron bilaterales. El tiempo de evolución promedio fue de 10,6 meses (rango 2 – 36 meses), entre los casos donde fue consignada esta información. La aplicación de terapia neoadyuvante fue reportada en 29 casos y consistió de quimioterapia sistémica (tres drogas: carboplatino, vincristina y etopósido) en 17 casos (59%), quimioterapia sistémica y radioterapia en 5 casos (17%), quimioterapia sistémica y quimioterapia local en 2 casos (7%), quimioterapia sistémica + quimioterapia local + radioterapia en 2 casos (7%) y un caso de cada uno de los siguientes grupos de tratamiento: quimioterapia sistémica + radioterapia + láser + crioterapia, quimioterapia sistémica + crioterapia + radioterapia y crioterapia + láser.

Para el presente estudio, se seleccionó una cantidad similar de casos que habían recibido tratamiento previo como de casos cuya enucleación fue considerada como primaria, para un total de 12 globos oculares por grupo, cuyos datos demográficos se reflejan en la tabla 1.

Tabla 1: Datos demográficos de casos de retinoblastoma

	Tratados	No tratados
n	12	12
Edad (meses)		
Promedio	30	26
Rango	22 – 36	3 – 80
Género		
Femenino	7	3
Masculino	5	11
Lateralidad		
Derecho	5	9
Izquierdo	7	5

En los casos tratados, la mayoría de los mismos tuvieron patrón de crecimiento mixto, escasa hemorragia, abundante calcificación, un número elevado de cuerpos apoptóticos, escasas mitosis y siembras tumorales en la mitad de los casos (Fig. 1 y 2).

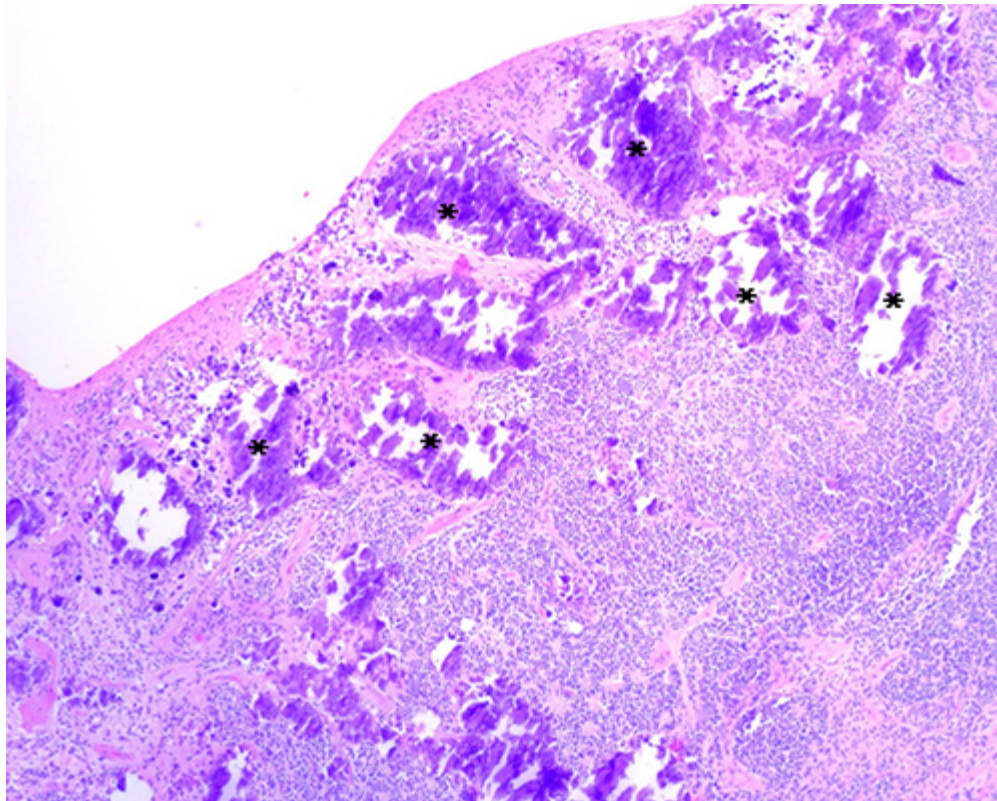


Fig. 1. Retinoblastoma tratado con ocho ciclos de quimioterapia. Se aprecian abundantes calcificaciones distróficas (*) intratumorales en el espesor de un tumor bien diferenciado. (H-E 40X)

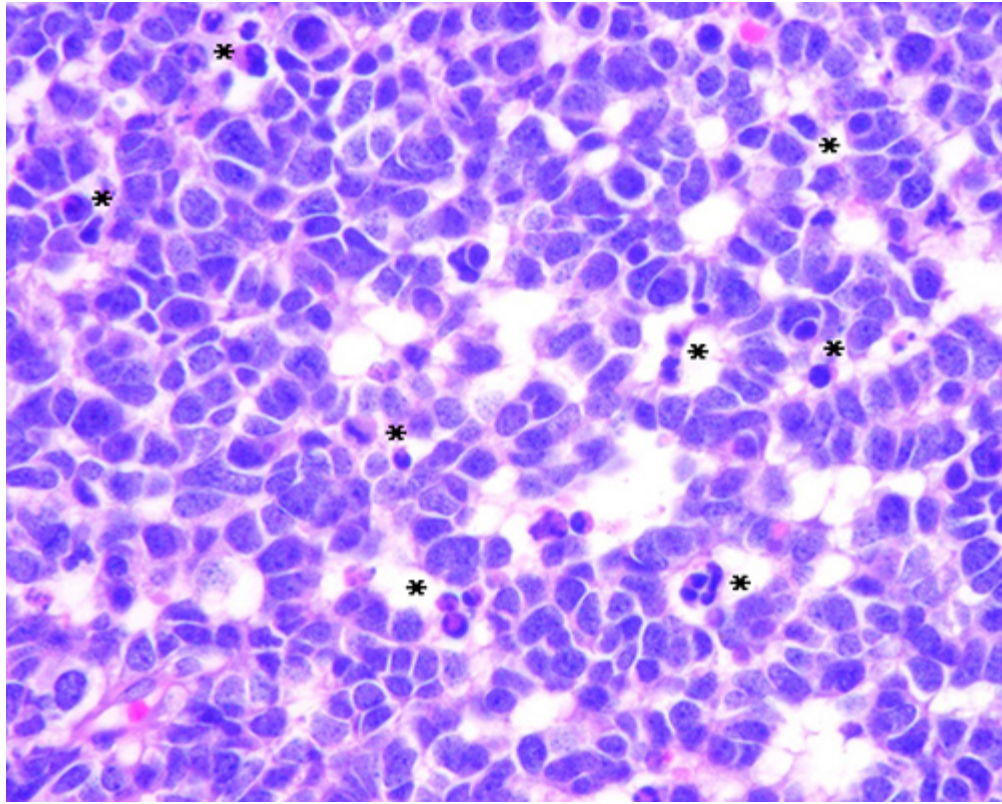


Fig. 2. Retinoblastoma tratado con tres ciclos de quimioterapia. Se trata de un tumor poco diferenciado con abundantes cuerpos apoptóticos (*). (H-E 400X)

A diferencia de los casos sin tratamiento previo (enucleación primaria) en los cuales fue más frecuente el patrón de crecimiento endofítico, hemorragia escasa a moderada, calcificaciones de ausentes a moderadas en igual cantidad, y siembras tumorales de tipo polvo, esférulas y nubes simultáneamente (Fig. 3 y 4).

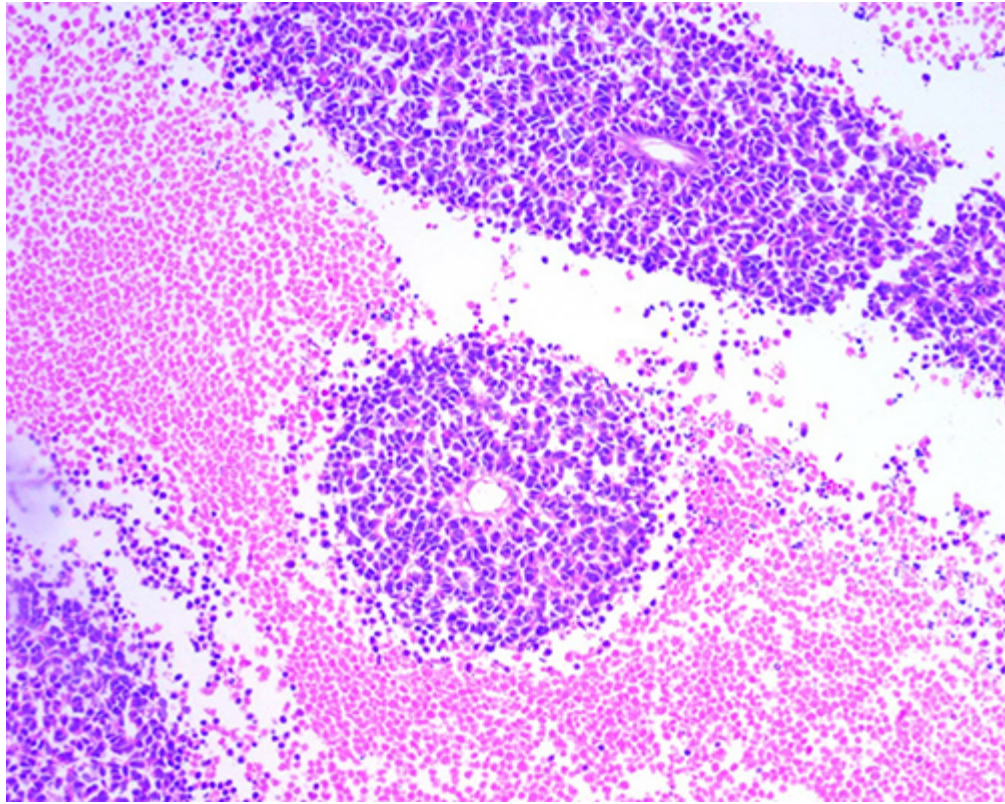


Fig. 3. Retinoblastoma no tratado. Se observa la formación de pseudorosetas peritumorales rodeadas de extensa necrosis y hemorragia. (H-E 100X)

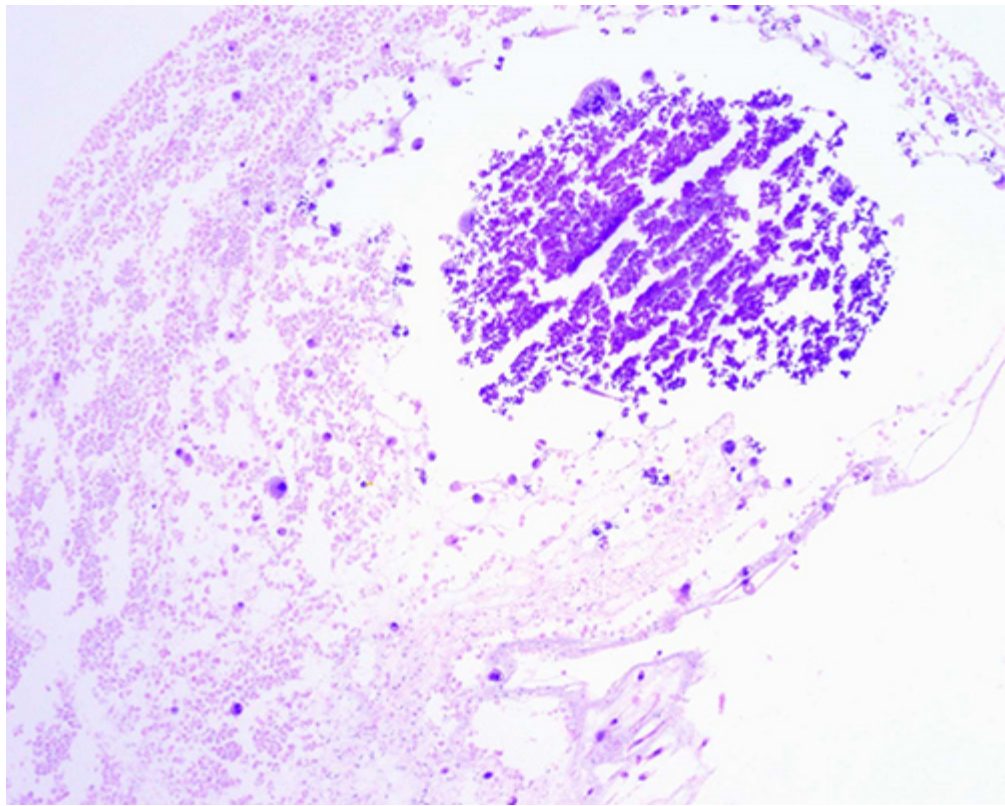


Fig. 4. Retinoblastoma tratado con cinco ciclos de quimioterapia. Presencia de siembras vítreas en forma de esférulas rodeadas de material necrótico. (H-E 100X)

De igual manera se observó el patrón en regresión (ptisis bulbi) en dos casos para cada grupo. En ambos grupos se vieron en forma similar la escasa diferenciación, necrosis moderada, abundantes cuerpos apoptóticos y escasas mitosis (Fig. 5), así como la presencia de células viables en la mayoría de los casos tratados previamente (83% de los casos).

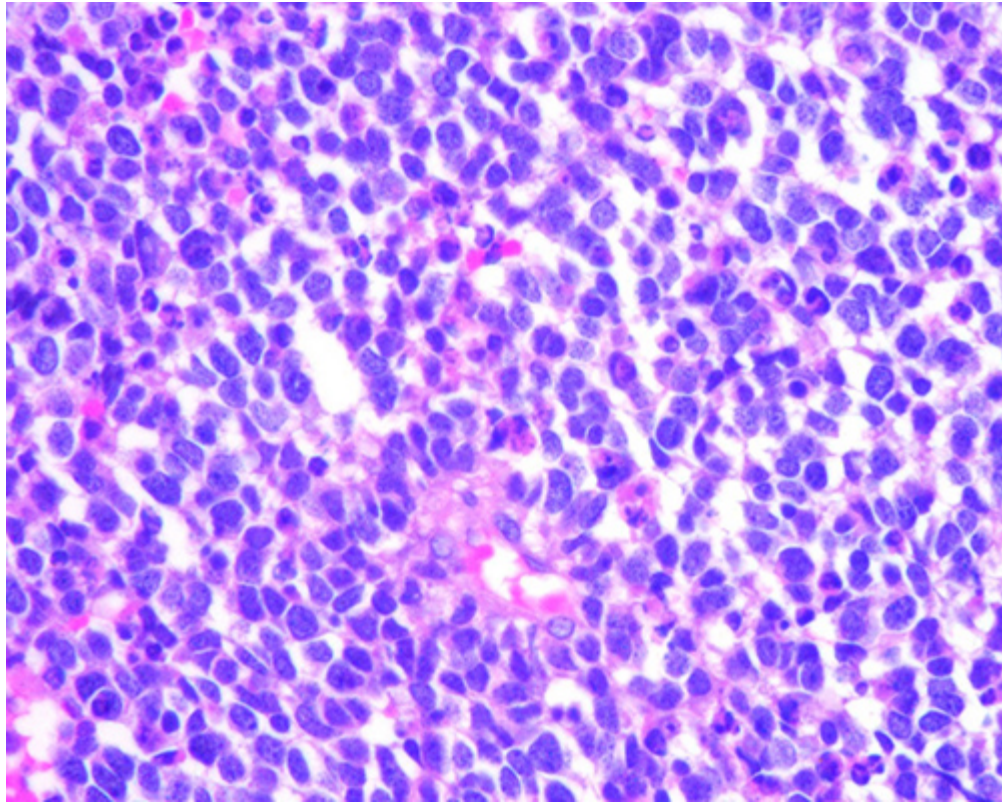


Fig. 5. Retinoblastoma bilateral tratado con tres ciclos de quimioterapia. Se observa un tumor poco diferenciado con abundantes cuerpos apoptóticos y escasas mitosis (H-E 400X)

Resaltamos la presencia de reacción xantogranulomatosa en ambos grupos, caracterizada por la presencia de abundantes histiocitos espumosos acompañados por escasas células gigantes que se observaron tanto en el espesor del tumor como en estructuras superficiales del globo ocular como la conjuntiva y epiesclera (Fig. 6).

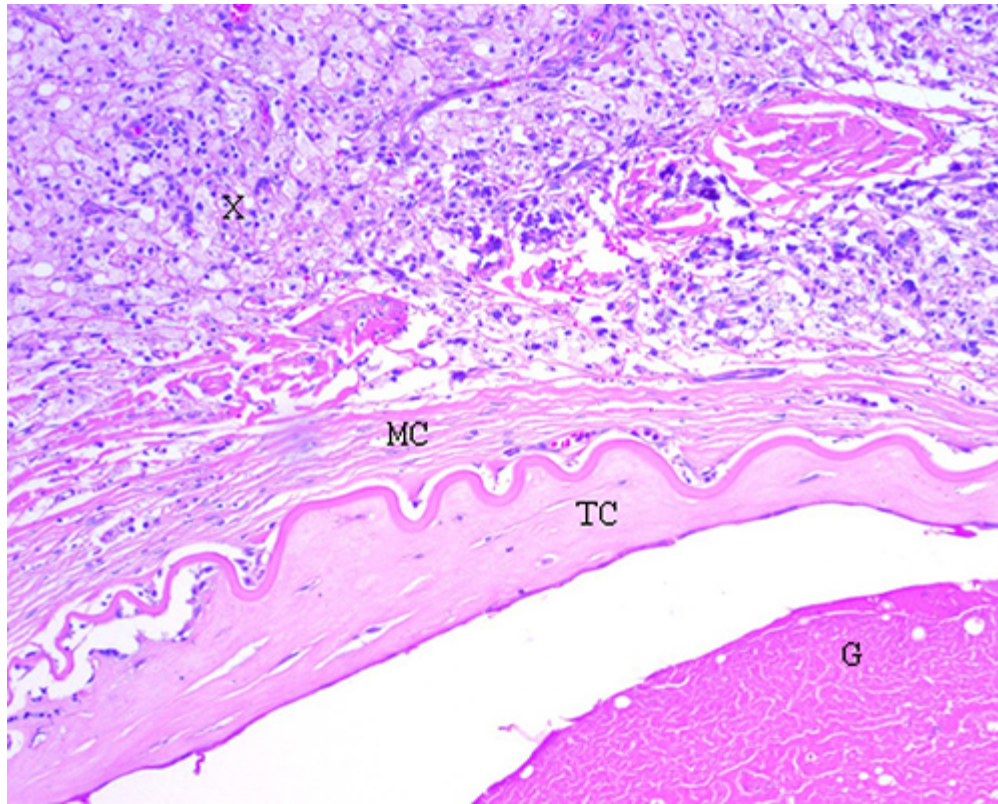


Fig. 6. Retinoblastoma tratado con quimio y radioterapia. Se aprecia una reacción xantogranulomatosa (X) caracterizada por abundantes histiocitos espumosos ubicados en la cámara anterior. Presencia de membrana ciclóica (MC) que reviste la cara anterior del cristalino. Se reconoce la cápsula cristaliniiana plegada, proliferación de tejido conectivo subyacente (TC) y glóbulos morganianos (G) en la corteza del cristalino constituyendo una catarata subcapsular anterior. (H-E 100X)

En los dos grupos (un caso cada uno) se observaron células con atipia marcada y aspecto bizarro (Fig. 7).

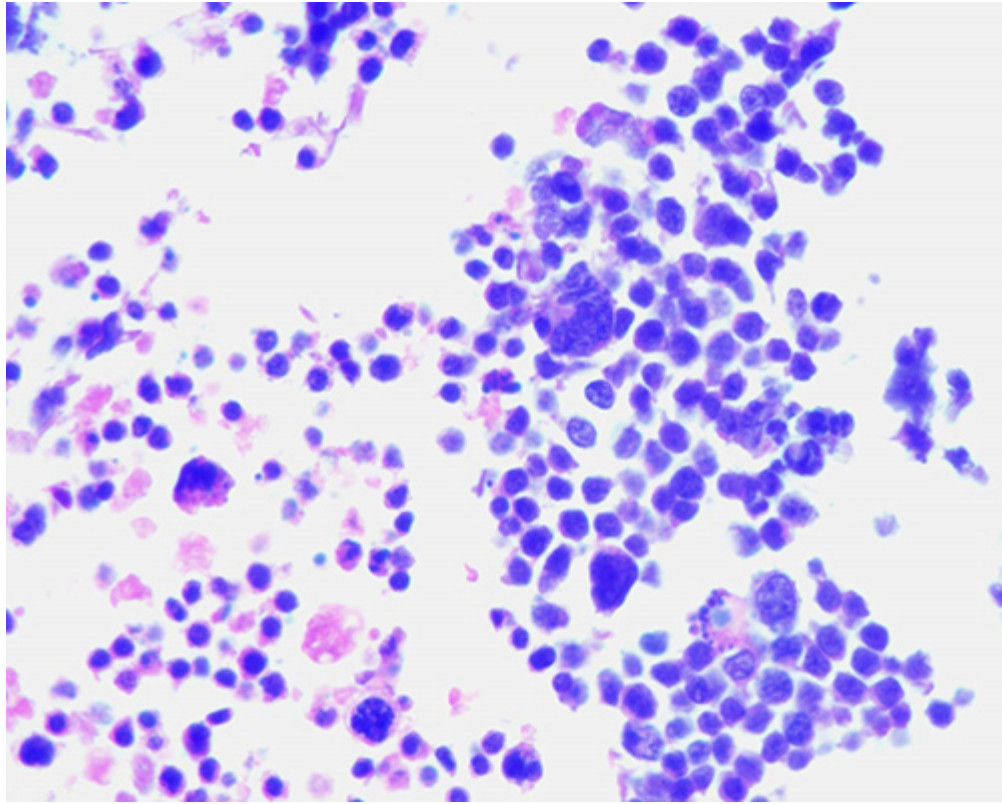


Fig. 7. Retinoblastoma tratado con quimioterapia sistémica e intratecal. Se observan células con anisocitosis y anisonucleosis marcadas, así como células gigantes tumorales de aspecto bizarro. (H-E 400X)

Igualmente se apreciaron zonas muy bien diferenciadas caracterizadas por células de citoplasma moderado, núcleos redondos con cromatina laxa, desprovistos de mitosis o apoptosis y con tendencia a la formación de floretas que fueron descritas como áreas intratumorales de retinocitoma, tanto en el grupo de retinoblastomas post - tratamiento como en los casos no tratados previamente (Fig. 8).

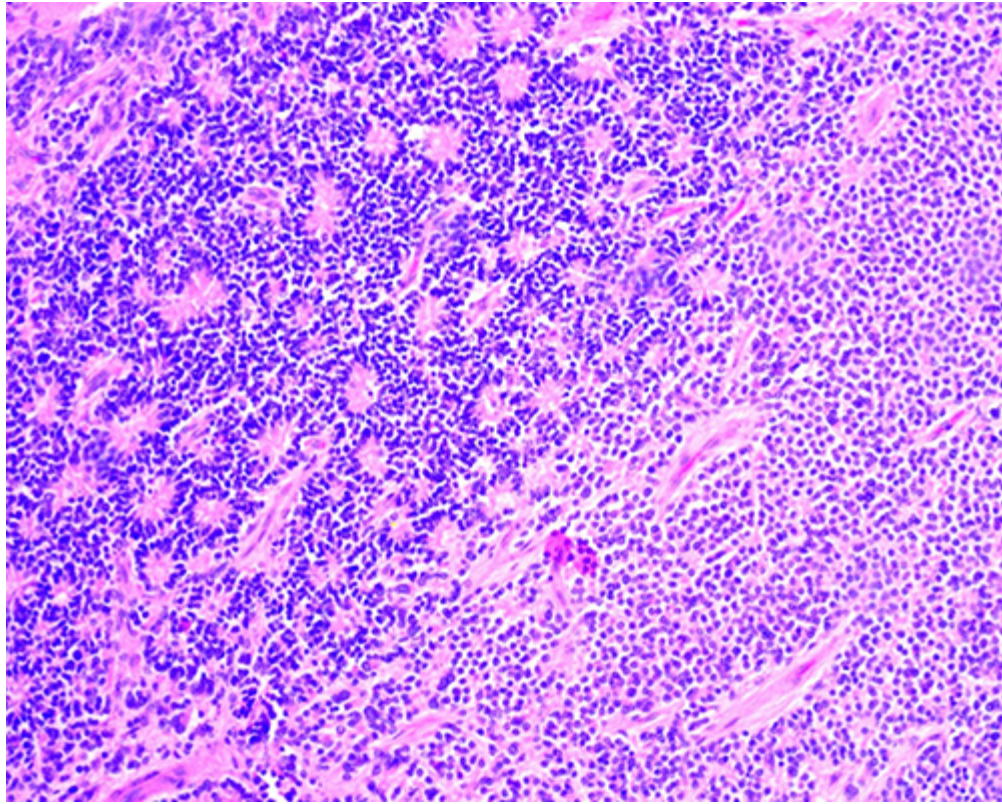


Fig. 8. Retinoblastoma tratado con ocho ciclos de quimioterapia. Se observan extensas áreas de tumor bien diferenciado (superior e izquierdo) con formación de rosetas de Flexner - Wintersteiner, rosetas de Homer - Wright y floretas, adyacente a un área de retinocitoma (inferior y derecho) caracterizado por células desprovistas de atipias, con citoplasma amplio eosinófilo y núcleo eucromático. (H-E 100X)

En cuanto al grado de infiltración de las cubiertas del globo ocular, en los casos tratados fue predominante la infiltración prelaminar del nervio óptico. En los casos no tratados, se vio igual frecuencia de globos oculares sin infiltración del nervio óptico y con presencia de tumor en la región retrolaminar con borde de resección negativo. En ambos grupos se observó que la infiltración masiva de la coroides (o del tracto uveal, en algunos casos) y la ausencia de tumor en la esclera fue lo más observado (Fig. 9 y 10) (Tabla 2).

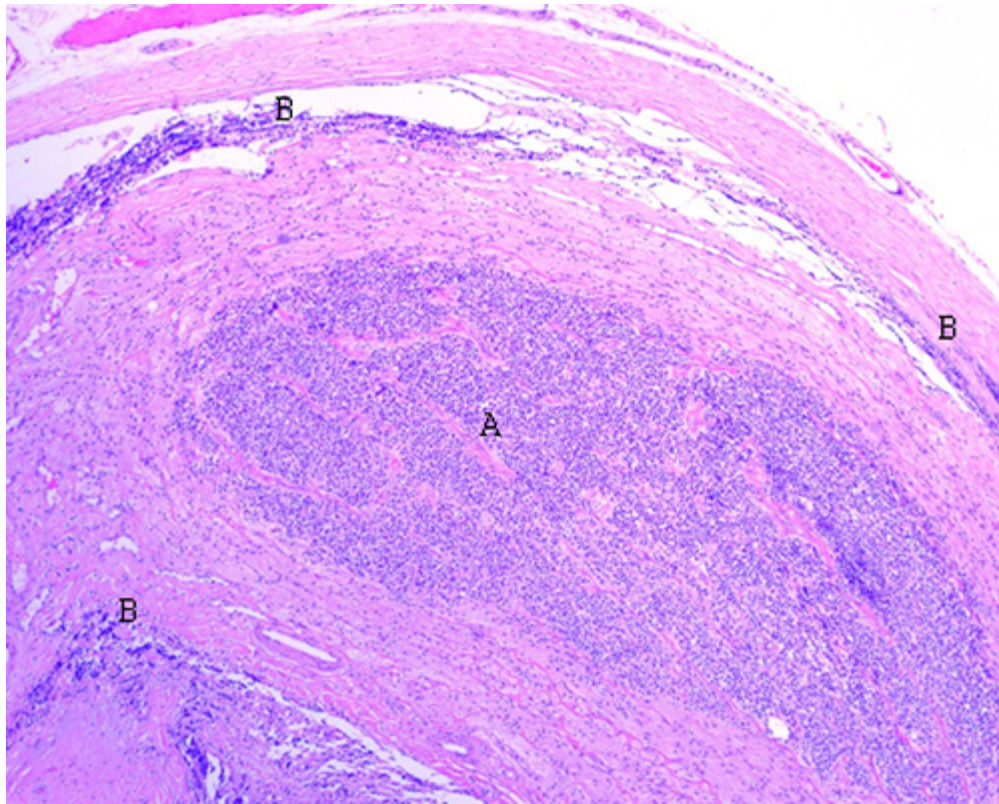


Fig. 9. Retinoblastoma tratado con cinco ciclos de quimioterapia. Se aprecia la infiltración tumoral del nervio óptico en el espesor del mismo (A) y en las cubiertas externas (B) (porción interna de la duramadre, aracnoides y piamadre) (H-E 100X).

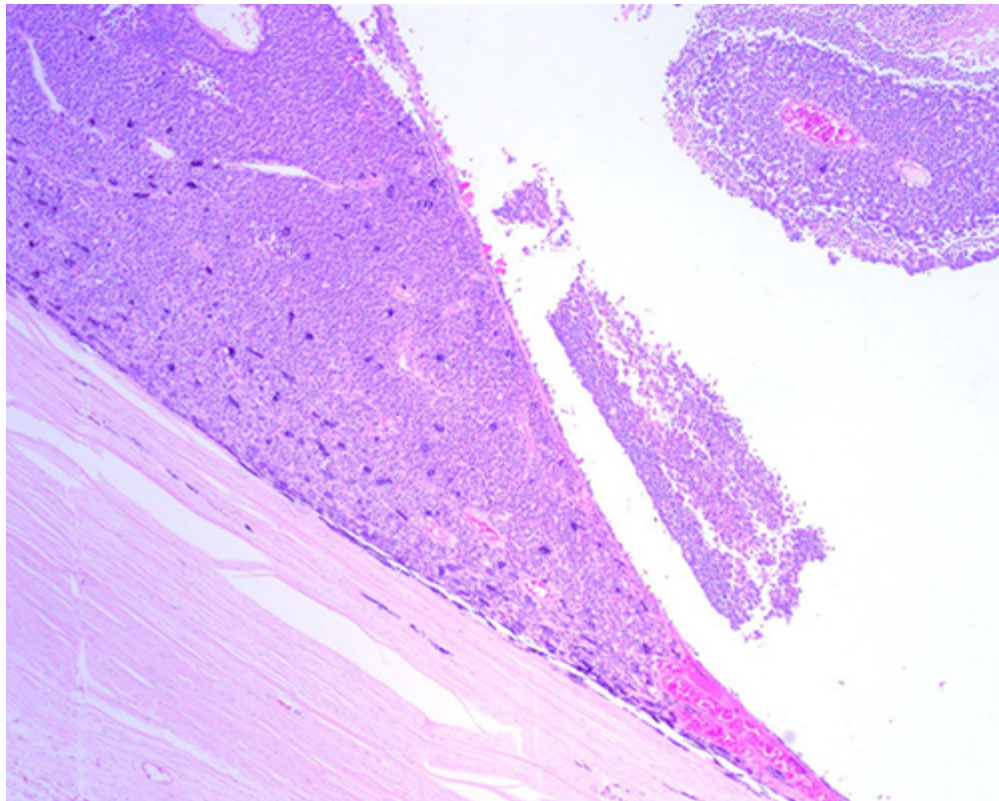


Fig. 10. Retinoblastoma no tratado. Se aprecia la infiltración masiva de la coroides y la indemnidad de la esclera. (H-E 40X).

Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para contrastar los datos observados en ambos grupos (no tratados vs tratados), en las siguientes variables (características macroscópicas y microscópicas): patrón de crecimiento, grado de diferenciación, necrosis, hemorragia, calcificaciones, número de cuerpos apoptóticos, número de mitosis y grado de infiltración de las cubiertas oculares (según la Clasificación Internacional) ⁽⁶⁾, siendo los resultados no estadísticamente significativos ($p = 0,01$) y en el caso de las siembras tumorales, se aplicó el test de U Mann - Whitney para comparar la presencia de los tres tipos de siembras en ambos grupos, sin encontrar significancia estadística ya que el valor de U fue 32, el valor crítico de U con $p < 0,01$ es de 9. ⁽⁹⁾

DISCUSIÓN

El retinoblastoma es un tumor maligno que se desarrolla a partir de la retina y que por lo general aparece antes de los 5 años de edad. Es el tumor intraocular más común en la infancia ^(1,5) y el segundo tumor intraocular primario más común en cualquier grupo etario. ⁽¹⁾ La incidencia es más alta en países desarrollados y en algunos países de Centro y Sur América, siendo uno de los tumores sólidos malignos más comunes en niños. ⁽¹⁰⁾

Actualmente el enfoque terapéutico se basa en la quimiorreducción como tratamiento inicial para la disminución del tamaño tumoral ^(11, 12) y así lograr su control final con métodos locales conservadores (fotocoagulación, crioterapia, termoterapia y braquiterapia) evitando de ser posible la radioterapia externa y la enucleación. ⁽¹¹⁾ Se han reportado resultados exitosos utilizando la quimiorreducción en conjunto con el tratamiento local para evitar la realización de enucleación o los efectos adversos que conlleva la aplicación de radioterapia externa, al menos en el 50% de los pacientes con retinoblastoma bilateral, según Antoneli *et al* 2006. ⁽¹²⁾

La quimiorreducción, acompañada de terapias focales de consolidación ha emergido como la terapia conservadora más utilizada en el manejo del retinoblastoma. Este método es efectivo para tumores grandes y pequeños, uni o multifocales, exo y endofíticos. Esta terapia ha reemplazado la radioterapia externa como el tratamiento de elección en retinoblastomas bilaterales. ^(11, 12)

Los patrones de regresión fueron descritos inicialmente posteriores a radioterapia e incluyen: el tipo 0 donde el tumor desaparece completamente sin dejar cicatriz, el tipo 1 el tumor es sustituido por una masa calcificada, el tipo 2 aparece como una masa no calcificada, el tipo 3 se caracteriza por una masa parcialmente calcificada y el tipo 4 donde se observa una cicatriz plana, atrófica. ⁽¹³⁾ Según lo observado en nuestra casuística, el 83% de los casos tratados previamente, mostraron células viables, similar a lo reportado por Bechrakis *et al* quienes indican la presencia de tumor activo residual en cuatro de cinco casos enucleados por retinoblastoma avanzado que habían recibido quimiorreducción. ⁽¹⁴⁾ Dithmar *et al* indican en dos casos estudiados, la presencia de una masa gliótica en regresión en un caso y en el otro, un tumor parcialmente necrótico con áreas adyacentes de tumor viable, ⁽¹⁵⁾ lo cual es similar a lo observado en nuestros casos. Además, se apreció en tres de nuestros casos tratados y en

uno de los no tratados previamente, reacción xantogranulomatosa que consistió en la presencia de abundantes histiocitos espumosos acompañados de células epitelioides y células gigantes ocasionales infiltrando en forma extensa o focal la cavidad ocular; Gombos *et al* reportaron un caso de colesterosis intraocular posterior a quimiorreducción. (13, 14, 15, 16)

Otro hallazgo llamativo fue la presencia de áreas de retinocitoma con o sin retinoblastoma adyacente en los dos grupos del estudio, que ha sido observada en la serie de Demirci *et al*, quienes añaden que, de diez casos estudiados, todos mostraron evidencia de regresión tumoral, ocho con regresión completa y de éstos, seis ojos exhibieron un componente residual, inactivo, bien diferenciado compatible con retinocitoma. Estos hallazgos indican que la determinación de la viabilidad del retinoblastoma en casos previamente tratados es complicada. Shields *et al* proponen que los principales factores que afectan la regresión de un retinoblastoma son el tamaño tumoral y la localización. (13, 17)

Algunos autores describen que los globos oculares con retinoblastoma, tratados con neoadyuvancia pueden mostrar cambios de retinopatía proliferativa con desprendimiento regmatogénico de la retina y hemorragia vítrea, lo cual puede hacer difícil la diferenciación entre una proliferación vítreo - retiniana temprana, de una recurrencia tumoral. En nuestros casos no se observaron estos cambios. (18)

En cuanto a la infiltración del nervio óptico en esta serie, los casos tratados tuvieron invasión de la porción prelaminar del nervio óptico e invasión del margen quirúrgico en un número similar de casos, mientras que, en los casos con enucleación primaria, la cantidad de globos oculares con nervio óptico libre y con invasión retrolaminar y borde libre fueron los mismos. Los resultados no fueron estadísticamente significativos. Igualmente para el grado de invasión de coroides y esclera, los datos fueron similares. De Souza Filho *et al* reportan que, en su casuística, los casos tratados con enucleación primaria presentaban mayor afectación del nervio óptico y de las cubiertas oculares cuando se compararon con ojos tratados previamente. (3)

Un estudio histopatológico de ojos tratados exclusivamente con quimioterapia mostró que tumores con componente bien diferenciado evidenciaron menos contracción por la quimiorreducción. La mayoría de especímenes aquí descritos, tanto tratados como no tratados, eran poco diferenciados. Sólo tres en cada categoría mostraron una buena diferenciación y ninguno de éstos mostró regresión con contracción del globo ocular tipo ptosis bulbi. (17)

En cuanto a las siembras tumorales, tanto vítreas como subretinianas, Wilson *et al* ha señalado que la dispersión celular en forma de siembras puede ser inducida por la quimioterapia: cuando el tumor regresa durante los ciclos iniciales de la quimioterapia, éste puede fragmentarse y liberar siembras hacia la cavidad vítrea. La persistencia de estas siembras pueden también representar penetración inadecuada de la quimioterapia a los sitios avasculares en la cavidad vítrea y en el espacio subretiniano. (19) En los casos no tratados de nuestra serie se pudieron observar los tres tipos de siembras tumorales en forma individual o simultánea, mientras que en los tratados previamente, hubo mayoría de ausencia de siembras aunque se vieron en forma aislada, las siembras tipo polvo, tipo esférulas y las combinaciones polvo - esférulas y polvo - esférulas - nubes, sin denotar diferencia estadísticamente

significativa al comparar los grupos.

En conclusión, en la serie de casos estudiada se observaron hallazgos similares en ambos grupos, con leve predominio de algunas características, sin mostrar significancia estadística en ninguna de las variables comparadas. Sin embargo, es de importancia la descripción de los hallazgos mencionados para la correcta descripción, consecuente estadificación histopatológica por parte de los patólogos y determinación del pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sang DN, Albert DM. Retinoblastoma: Clinical and Histopathologic Features. Human Pathology. 1982, 13; (2):133-147.
2. Alonso J, Palacios I, Gámez A, Camino I, Frayle H, Menéndez I, et al. Diagnóstico molecular del retinoblastoma: epidemiología molecular y consejo genético. Med Clin (Barc). 2006, 126; (11):401-5.
3. de Souza Filho JP, Martins MC, Torres VL, Toledo AB, Lowen MS, Pires LA, Erwenne CM. Achados histopatológicos em retinoblastoma. Arq Bras Oftalmol. 2005;68(3):327-31
4. Orellana ME, Fernandes BF, Arean C, Pifano I, Al-Kndari A, Burnier MN Jr. Clinical pathologic study of a cohort of patients with retinoblastoma from a developing country. [J Pediatr Ophthalmol Strabismus](#).2009;46(5):294-9.
5. Wilson W. Retinoblastoma. Pediatr Rev 2007;28;(1):37-38.
6. Chantada G, Doz F, Antoneli C, Grundy R, Clare F, Dunkel I, et al. A Proposal for an International Retinoblastoma Staging System. Pediatric Blood Cancer 2005; 47: 801-805.
7. Font RL, Croxatto JO, Rao NA. Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Fourth Series. Fascicle 5. ARP Press. Washington 2006. pp 85 – 103.
8. Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma. Ellsworth Lecture Ghent August 24th 2013. Ophthalmic Genet 2014;35(4):193-207
9. Calculador de pruebas de Chi cuadrado y U Mann – Whitney. Social Science Statistics. <https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/Default2.aspx> (acceso 15 febrero 2018)
10. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paisse E, Plon S, Hurwitz R. Retinoblastoma: Review of Current Management. The Oncologist 2007;12:1237 – 1246. www.theOncologist.com
11. Martín N, Coll MD, García J, Sánchez J, Triviño E, Guitart M, Gil J. Retinoblastoma. Ann Oftalmol,2001;9(2): 74-92.
12. Antoneli CB, Ribeiro KC, Steinhorst F, Novaes PE, Chojniak MM, Malogolowkin M. Treatment of retinoblastoma patients with chemoreduction plus local therapy: experience of the AC Camargo Hospital, Brazil. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28 (6): 342-5
13. Shields CL, Palamar M, Sharma P, Ramasubramanian A, Leahey A, Meadows AT, Shields JA. Retinoblastoma Regression Patterns Following Chemoreduction and Adjuvant Therapy in 557 Tumors. Arch Ophthalmol. 2009;127(3):282-290
14. Bechrakis NE, Bornfeld N, Schueler A, Coupland SE, Henze G, Foerster MH. Clinicopathologic features of retinoblastoma after primary chemoreduction. Arch Ophthalmol. 1998;116(7):887-893.
15. Dithmar S, Aaberg TM, Grossniklaus HE. Histopathologic changes in retinoblastoma after

chemoreduction. Retina. 2000;20(1):33-36.

16. Gombos DS, Howes E, O'Brien JM. Cholesterosis following chemoreduction for advanced retinoblastoma. Arch Ophthalmol 2000; 118 (3): 440-1.
17. Demirci H, Shields CL, Meadows AT, Shields JA. Long-term visual outcome following chemoreduction for retinoblastoma. Arch Ophthalmol 2005; 123 (11): 1525-30
18. Hwang CS, Mendoza PR, Wells JR, Grossniklaus HE, Hubbard GB. Proliferative Vitreoretinopathy in Treated Retinoblastoma. Ophthalmol Retina. 2017; 1(2): 165-172
19. Wilson MW, Rodriguez-Galindo C, Haik BG, Moshfeghi DM, Merchant TE, Pratt CB. Multiagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma. Ophthalmology 2001; 108 (11):2106-14