

Características clínicas y metastásicas en retinoblastoma

Beatriz
Alvarado-Castillo,
Laura Elena
Campos-Campos,
Astrid
Villavicencio-Torres

RESUMEN

Introducción: el retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente en la infancia; invasión tumoral y metástasis son las causas de la mortalidad. En esta investigación se determinan características clínicas, sitios de metástasis y riesgo relativo para la aparición de metástasis en pacientes con retinoblastoma.

Métodos: estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal de 86 pacientes con retinoblastoma.

Resultados: edad media de diagnóstico 24.5 meses; 51.2 % del sexo femenino; 75.6 % con presentación unilateral y 24.4 % bilateral, dos de éstos con retinoblastoma trilateral. La manifestación más frecuente fue leucocoria. Metástasis en 18 pacientes (20 %), principalmente a sistema nervioso central y hueso; riesgo relativo para metástasis de 3.50 para pacientes con invasión a coroides, 6.25 para invasión a nervio óptico con borde con tumor, 3.75 para invasión a coroides y nervio óptico con borde libre y 5.62 para invasión a coroides y nervio óptico con borde quirúrgico con tumor.

Conclusiones: tener invasión a coroides o borde quirúrgico con tumor presentó mayor riesgo relativo para el desarrollo de metástasis, siendo los sitios más afectados el sistema nervioso central y el hueso.

SUMMARY

Background: retinoblastoma is an intraocular malignancy of the childhood. Tumor invasion and metastases are the cause of mortality. The objective was to determine the clinical characteristics, the appearance and site of metastases in patients with retinoblastoma.

Methods: descriptive, observational, retrospective and cross-sectional study was carried out. We reviewed 86 patients with retinoblastoma.

Results: the average age was 24.5 months. There were 51.2 % women. 75.6 % had unilateral presentation and 24.4 % bilateral; two of these were trilateral. The clinical manifestation were leukokoria, strabismus and glaucoma. We found metastatic disease in 18 patients (20 %), being the central nervous system (CNS) and bones frequently affected. The metastases odds ratio was 3.50 associated to choroidal invasion; 6.25 for patients with invasion to optical nerve with edge with tumor; 3.75 for which they had choroidal invasion and optic nerve with free edge and 5.62 for patients with choroidal invasion and optic nerve with surgical edge with tumor.

Conclusions: choroidal invasion and surgical edge with tumor showed a greater relative risk for development of metastatic disease. The sites commonly affected were the CNS and bones.

Servicio de Oftalmología
Pediátrica,
Hospital General,
Centro Médico Nacional
La Raza,
Instituto Mexicano
del Seguro Social,
Distrito Federal, México

Comunicación con:
Laura Elena
Campos-Campos.
Tel: (55) 5724 5900,
extensión 23470.
Correo electrónico:
dra_campos@
yahoo.com.mx

Recibido: 16 de abril de 2007

Aceptado: 20 de agosto de 2007

Introducción

En México, el retinoblastoma es un importante problema oncológico; representa 4.3 % de los cánceres en niños, constituyendo la segunda neoplasia más común en menores de un año de edad y la tercera en los de uno a cuatro años.^{1,2} De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, podría representar la neoplasia sólida más frecuente después de los tumores del sistema nervioso central.

El signo clínico más importante es la leucocoria, que se observa como un reflejo blanco en la pupila. Otro signo importante es el estrabismo, el cual se presenta cuando está involucrada el área macular. También pueden observarse fenómenos inflamatorios y glaucoma, ambos secundarios a un tumor que empuja hacia adelante el diafragma cristalino o a células tumorales que azolan la malla trabecular. Modos de presentación menos frecuentes son la proptosis (secundaria a expansión extraocular

Palabras clave
retinoblastoma
metástasis de la
neoplasia

Key words
retinoblastoma
neoplasm metastasis

retrobulbar), pseudohipopión de células tumorales en la cámara anterior, celulitis orbitaria o comprobación de metástasis a distancia.³⁻⁶

El tumor puede ser unilateral (75 %) o bilateral (25 %).⁷ El retinoblastoma se limita generalmente al ojo y tiene una tasa de supervivencia por arriba de 90 % cuando se diagnostica antes de los dos años; cuando el diagnóstico se establece entre los dos y siete años es superior a 95 %.⁸

La invasión tumoral y las metástasis representan las causas más comunes de mortalidad,^{9,10} por lo que se han realizado varios estudios con el fin de determinar los principales factores de riesgo para las mismas. Se estima que el desarrollo de enfermedad metastásica se presenta en menos de 10 % de los pacientes afectados,^{11,12} siendo rara en el momento en que se diagnostica el retinoblastoma, es por esto que en la presentación inicial no son recomendables procedimientos como serie ósea metastásica, punción lumbar y aspiración de médula ósea.^{11,13} Las metástasis en retinoblastoma generalmente ocurren dentro del primer año del diagnóstico y si no se presentan dentro de los cinco años del diagnóstico de retinoblastoma, el niño se considera curado.^{3,14} La supervivencia con enfermedad metastásica es limitada y la muerte generalmente ocurre dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico.

Las células del retinoblastoma pueden viajar por diversas rutas a varias partes del cuerpo, siendo la más común la extensión hematogena desde los vasos sanguíneos del tumor o desde extensión coroidea. En segundo lugar tenemos el involucro del nervio óptico, ya sea por extensión directa a través de la lámina cribosa dentro del nervio óptico o desde la terminación de la membrana de Bruch's dentro del tejido alrededor del nervio óptico. Puede haber extensión dentro del líquido cefalorraquídeo con penetración de las meninges de los ventrículos y sobre la base del cerebro. El retinoblastoma puede diseminarse a través del sistema linfático después de la extensión en la órbita.³

Se han asociado cuatro grupos de factores de riesgo para metástasis en retinoblastoma: genético, ocular, histopatológico y tratamiento. Los factores genéticos se han relacionado con la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica; factores histopatológicos como involucro del nervio óptico y de coroides presentan mayor determinante para predecir metástasis.^{9,15-17}

Estudios *post mortem* han mostrado que los huesos craneales y orbitarios son los sitios más comunes de extensión y metástasis, pudiendo ser a varias partes del organismo.^{9,11} Mackay y colaboradores¹⁸ encontraron que de los pacientes con metás-

tasis, 35 % tenía solo a cerebro y 65 % a cráneo y a órganos distantes. El tumor puede extenderse a huesos largos, nódulos linfáticos y vísceras (incluyendo hígado, riñones, páncreas y gónadas), y rara vez a pulmones.¹¹

El tipo de tratamiento depende del grado de la enfermedad dentro del ojo y de si se ha diseminado más allá, ya sea al cerebro o al resto del cuerpo. El retinoblastoma es por lo general manejado con enucleación, pero esto depende del grado de crecimiento, debiendo individualizarse el tratamiento. La única indicación absoluta para la enucleación es la posibilidad de que se encuentre afectación del nervio óptico.¹⁹

El reporte Multicéntrico del Grupo Mexicano de Retinoblastoma³ no señala la frecuencia ni los sitios de metástasis, lo cuales influyen de forma importante en la supervivencia de los pacientes, de aquí que decidiéramos determinar las características clínicas, los sitios de metástasis y el riesgo relativo para la aparición de metástasis en los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma valorados en los últimos 11 años en el Hospital General "Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, en el que se valoraron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma atendidos en el hospital referido entre enero de 1996 y diciembre de 2006. Se revisaron 86 pacientes, de quienes se registró sexo, edad de diagnóstico, cuadro clínico, clasificación de Reese-Ellsworth, extensión intraocular del retinoblastoma de los pacientes enucleados y la clasificación de *St. Jude Children's Research Hospital*, además de los resultados de estudios de extensión al momento del diagnóstico y alteraciones en los mismos. Se determinó la presencia de metástasis, los sitios de éstas y el riesgo relativo de acuerdo con el grado de extensión ocular del tumor obtenido del reporte histopatológico. Cuando hubo bilateralidad se consideró el ojo con mayor afectación para el cálculo del riesgo relativo.

Resultados

Se revisaron los expedientes de 86 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma valorados en el Servicio de Oftalmopediatría. El diagnóstico se reali-

zó en promedio a los 24.5 ± 19.25 meses, con un rango de edad de uno a 108 meses (6.8 años), moda de 36 meses (tres años); 44 pacientes (51.2 %) fueron del sexo femenino y 42 (48.8 %) del masculino. De acuerdo con la presentación, 65 pacientes (75.6 %) tuvieron un modo de presentación unilateral y 21 (24.4 %), bilateral; de los bilaterales, dos presentaron retinoblastoma trilateral. No hubo diferencia significativa en cuanto al ojo afectado (derecho 47.6 %, izquierdo 52.2 %).

La forma de presentación clínica fue una manifestación en 40.7 %, dos en 44.2 % y tres o más en 15.1 %. De éstas, las más frecuentes fueron leucocoria (90.7 %), estrabismo (36 %), glaucoma (27.9 %), inflamación (8.1 %), hipema (7 %), proptosis (5.8 %). Además, en 1.2 % de los pacientes se presentó déficit neurológico, perforación ocular y celulitis orbitaria, respectivamente.

De los 86 pacientes, 107 ojos se encontraban afectados, 66.4 % en estadio V de acuerdo con la clasificación de Reese-Ellsworth (cuadro I).

Cuadro I
Clasificación de Reese-Ellsworth

		Núm. ojos	%
I Muy favorable para la conservación de vista	a	6	5.6
	b	0	
II Favorable para la conservación de vista	a	5	5.6
	b	1	
III Posible conservación de vista	a	3	5.6
	b	3	
IV Desfavorable para la conservación de vista	a	7	16.8
	b	10	
V Muy desfavorable para la conservación de vista	a	25	66.4
	b	47	
Total		107	100.0

Cuadro II
Grado de extensión ocular de acuerdo con el reporte histopatológico

Afectación ocular	Núm. ojos	%
Sin extensión	46	46.9
Invasión coroides	18	18.7
Invasión NO con borde libre de tumor	10	10.2
Invasión NO con borde con tumor	3	3.0
Invasión a coroides y NO con borde libre	12	12.2
Invasión a coroides y NO con borde con tumor	9	9.2
Total	98	100.0

* NO = nervio óptico

Se enuclearon 98 ojos, dos de los cuales requirieron exenteración por el grado de afectación ocular. Los nueve ojos no enucleados correspondieron a pacientes con presentación bilateral. Cuatro de ellos en salvamento ocular, otro se trasladó a otra ciudad y dos pacientes no regresaron a valoración a pesar de haberse determinado necesidad de enucleación del segundo ojo por grado de afectación. En uno de los pacientes con trilateral, el familiar no aceptó tratamiento y se regresó a su lugar de origen.

En el cuadro II puede apreciarse el grado de extensión tumoral en los 98 ojos enucleados, de acuerdo con el informe histopatológico.

De acuerdo con el patrón de crecimiento de los 98 ojos enucleados, 77 (78.75 %) correspondieron a patrón endofítico, 11 (11.22 %) a exofítico, dos (2 %) tanto a exofítico como endofítico y en ocho casos (8.16 %) no se especificó patrón de crecimiento.

El estadio de acuerdo a la clasificación clínica de *St. Jude Children's Research Hospital* se distribuyó de la siguiente manera: 11.6 % de los pacientes en grado I, 61.6 % en grado II, 8.1 % en grado III y 18.6 % en estadio IV (cuadro III).

En los expediente clínicos se encontraron los registros de los resultados de los estudios de extensión realizados al momento del diagnóstico.

De los 86 pacientes valorados, 18 (20.9 %) presentaron metástasis, siete (38.9 %) en el momento del diagnóstico y 11 (61.1 %) entre los seis meses y dos años posteriores al diagnóstico de retinoblastoma. Los sitios de metástasis fueron sistema nervioso central y hueso con 61.1 %, respectivamente, encon-

Cuadro III
Clasificación clínica de St. Jude Children's Research Hospital

		Núm. ojos	%
I Limitada a la retina	a	2	11.6
	b	3	
	c	5	
II Limitada al ojo	a	25	61.6
	b	10	
	c	11	
	d	7	
	e	0	
III Limitada a la órbita	a	3	8.1
	b	2	
	c	2	
IV Enfermedad metastásica	a	7	18.6
	b	8	
Total	c	1	18.6
Total		86	100.0

Beatriz
Alvarado-Castillo
et al.
Metástasis
en retinoblastoma

Beatriz Alvarado-Castillo et al. Metástasis en retinoblastoma

trándose asociados en siete pacientes. Los pacientes presentaron afectación a un solo sitio en 33.3 %, siendo más frecuente a dos o más sitios (66.6 %), los cuales se describen en el cuadro IV.

Para el cálculo del riesgo relativo tuvo que ser excluido uno de los pacientes con metástasis, ya que no contábamos con el resultado histopatológico. El riesgo relativo para presentar metástasis fue de 3.50 para quienes tenían invasión a coroides, de 6.25 para los que tenían invasión a nervio óptico con borde con tumor, de 3.75 para aquellos con invasión a coroides y nervio óptico con borde libre y de 5.62 para quie-

nes presentaban invasión a coroides y nervio óptico con borde quirúrgico con tumor (cuadro V).

Con el método de Kaplan-Meier se obtuvo la gráfica de supervivencia para la presentación de metástasis, considerando la afección a las estructuras oculares en el estudio histopatológico (figura 1). En esta gráfica se observa como solo 40 % de los pacientes con tumor en borde quirúrgico de nervio óptico permaneció libre de metástasis. En cambio, los que no presentaron involucro del tumor en coroides ni nervio óptico (sin extensión) permanecieron sin metástasis durante todo el seguimiento. Los datos anotados como censurados se refieren al término del tiempo de observación del paciente, por pérdida o inclusión posterior al estudio.

Cuadro IV
Sitios de metástasis en pacientes con diagnóstico de retinoblastoma

	Pacientes	Sitios metastásicos	Momento del diagnóstico
1 sitio	1	Sistema nervioso central	Al diagnóstico
	2	Sistema nervioso central	6 meses
	3	Sistema nervioso central (a nivel frontoparietal izquierda y base del cráneo)	6 meses
	4	Sistema nervioso central (a nivel frontal derecho y mesencéfalo)	1 año
	5	Médula ósea	Al diagnóstico
	6	Recto externo	Al diagnóstico
2 sitios	7	Ovario, mediastino	1 año 6 meses
	8	Huesos orbitarios y sistema nervioso central	1 año
	9	Huesos orbitarios y sistema nervioso central	1 año 3 meses
	10	Hueso parietotemporal izquierdo y techo orbitario bilateral	Al diagnóstico
	11	Huesos orbitarios y sistema nervioso central (línea media región supraselar)	Al diagnóstico
	12	Huesos (fémur derecho y articulación femoral izquierda)	Al diagnóstico
≥ 3 sitios	13	Tejidos blandos periorbitarios, huesos orbitarios, huesos propios de la nariz, escápula derecha, sistema nervioso central (mesencéfalo), tejido blando periparotídeo	2 años
	14	Músculo periorbitarios y sistema nervioso central, hueso (lámina pirameal y seno maxilar derecho)	2 años
	15	Músculo periorbitarios y sistema nervioso central, hueso (lámina pirameal y seno maxilar derecho)	6 meses
	16	Arco orbitario derecho y malar, lesión frontal (tabla interna, externa y diploe), meninges (componente epidural), sistema nervioso central, metástasis ganglionar	2 años
	17	Órbita izquierda (hueso) cigomático izquierdo y músculo recto superior	Al diagnóstico
	18	Tejido blando periorbitario y huesos orbitarios, sistema nervioso central	8 meses
	18	Parietotemporal izquierda, techo de la órbita bilateral, fémur bilateral	6 meses

Discusión

De acuerdo con nuestros resultados se pudo determinar, como se refiere en la literatura, que el retinoblastoma es un tumor intraocular con mayor frecuencia en preescolares;¹⁵ en este estudio, 94.2 % tenía menos de cinco años de edad. De acuerdo con el reporte del Grupo Mexicano de Retinoblastoma,⁸ la edad media de diagnóstico es de 27 meses,^{2,3} lo que no difiere mucho con el resultado obtenido en este estudio. Debe tomarse en cuenta la moda en la que se diagnostica, la cual encontramos en 36 meses (tres años) y la mediana de 24 meses, lo que nos indica un diagnóstico en edades variables. No existió predilección por algún sexo, encontrándose una diferencia mínima a favor del femenino respecto al masculino.²⁰ La forma de presentación más frecuente fue la unilateral (75.6 %). No encontramos diferencias en el ojo afectado, como se informa en la literatura.²¹

Cuadro V
Resultado del riesgo relativo de presentar metástasis de acuerdo con grado de extensión ocular

	Con metástasis	Sin metástasis	Riesgo relativo
Sin extensión	34	3	0.29
Extensión a coroides	10	4	3.50
Nervio óptico con borde quirúrgico libre	10	0	0
Nervio óptico con borde quirúrgico con tumor	1	1	6.25
Coroides y nervio óptico con borde libre	7	3	3.75
Coroides y nervio óptico con borde con tumor	6	5	5.62

Al igual que en otros estudios, la manifestación clínica con mayor frecuencia fue leucocoria,³⁻⁶ después estrabismo, glaucoma, inflamación ocular, proptosis e hipema.

De acuerdo con la clasificación de Reese-Ellsworth, en la literatura⁵ se menciona que 90 % de los pacientes presenta enfermedad categorizada en el grupo V; en relación con nuestros resultados, los encontramos clasificados en este grupo en menor grado (66.4 %).

Respecto a la estadificación histológica (*St. Jude's stage*),⁵ similar a otros estudios, el tumor se encontró limitado al ojo en la mayor parte de los pacientes (73.2 %), clasificándose en estadios I y II.

A la mayor parte de los pacientes se le realizó estudios de extensión de forma rutinaria. En la literatura se recomienda evitar punción lumbar y aspirado de médula ósea por ser estudios invasivos, ya que la presencia de la enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico es rara.^{11,13} En los estudios en los que se estima el desarrollo de enfermedad metastásica, ésta se informa en menos de 10 % de los pacientes afectados.^{11,12} En esta revisión se encontró más elevada (20 %).

Los sitios afectados con mayor frecuencia por metástasis fueron el sistema nervioso central y hueso (61.1 %). Dentro de la afectación ósea, el sitio más frecuente fue la órbita y huesos craneales, presentándose a este nivel en 90 % de los casos y 18 % a huesos largos. El 38 % de los pacientes tuvo afectación metastásica a otro nivel: tejido blando periparotídeo, meninges, ovario, mediastino, ganglios y médula ósea.

De acuerdo con algunos estudios, el involucro del nervio óptico y la afectación coroidea pueden constituir un factor de riesgo para metástasis.^{9,15-17} En este caso existió mayor número de pacientes con metástasis en los que presentaban invasión a coroides y nervio óptico, encontrando los riesgos relativos más altos en aquellos con invasión a nervio óptico y borde quirúrgico, seguidos por aquellos con invasión a coroides, nervio óptico y borde quirúrgico. La invasión a coroides y nervio óptico presentaron también riesgos relativos importantes, por lo que pensamos que efectivamente los pacientes con tumor en borde quirúrgico y los que tienen infiltración a coroides poseen mayor riesgo de metástasis, y pudieran ser en los que los estudios agresivos de extensión se encuentren más indicados. No tener extensión del tumor a coroides o nervio óptico, o solo tener extensión a nervio óptico con borde quirúrgico libre, son factores protectores ya que el riesgo relativo es inferior a uno.

Conclusiones

El diagnóstico del retinoblastoma se realiza con mayor frecuencia en estadios avanzados, lo que condiciona peor pronóstico para la conservación del órgano. Este diagnóstico tardío conlleva a necesidad de otras medidas terapéuticas (quimioterapia o radioterapia) que afectan la calidad de vida.

La metástasis tanto de forma inicial como tardía también modifica el tipo y tiempo de tratamiento requerido. En el presente estudio pareció existir mayor riesgo de presentar metástasis cuando hubo invasión a coroides o borde quirúrgico. Esta información refuerza la teoría de la extensión por vía hematogena del tumor. Que la mayoría de las metástasis fueran a sistema nervioso central y de las óseas a huesos de órbita, refuerza la teoría de extensión directa a sitios cercanos.

Por otro lado, un diagnóstico más temprano permitiría la conservación del órgano así como una mejor supervivencia, por lo que difundir entre los neonatólogos y pediatras los signos diagnósticos iniciales (leucocoria y estrabismo) para el pronto envío de los pacientes al oftalmólogo sería de gran importancia.

**Beatriz
Alvarado-Castillo
et al.
Metástasis
en retinoblastoma**

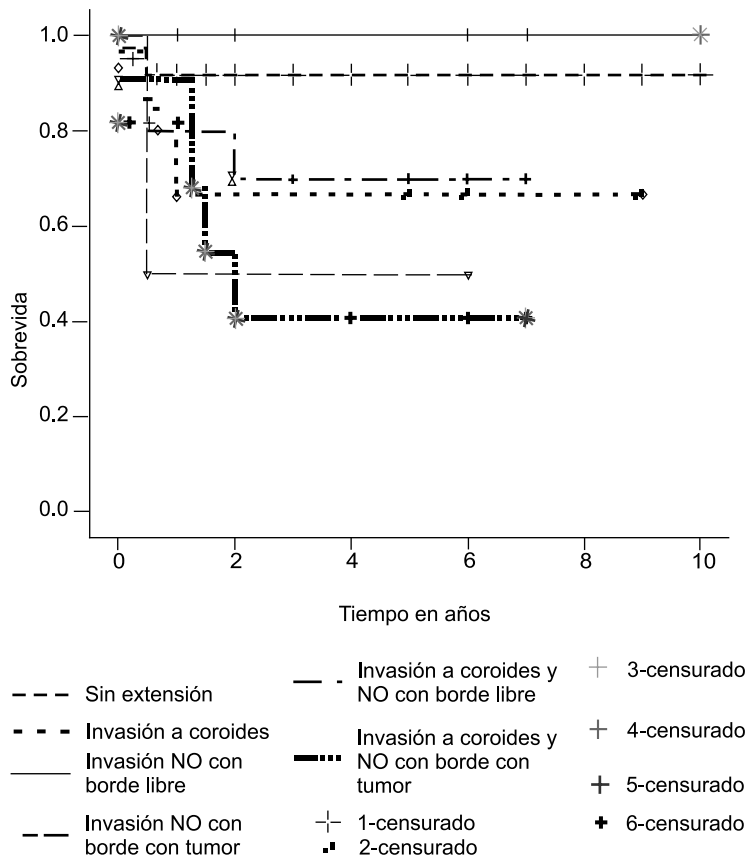


Figura 1. Supervivencia para la presentación de metástasis. NO = nervio óptico

La detección de retinoblastoma en estadios tempranos disminuiría la necesidad de estudios de extensión al momento del diagnóstico, disminuyendo costos y traumatismo para el paciente al evitar los estudios invasivos.

Referencias

1. Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Mejía-Arangur JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García M, Fajardo-Gutiérrez A. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). *BMC Cancer* [revista en Internet] 2004 Aug 13;4:50. Disponible en <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=514610>
2. Amozorrutia-Alegría V, Vázquez-Viveros J, Campos-Campos L, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiological characteristics of retinoblastoma in children attending the Mexican Social Security Institute in Mexico City, 1990-94. *Paediatr Perinatol Epidemiol* 2002;16(4):370-374.
3. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sansón A, Cerecedo-Díaz F, Sánchez-Félix S, González-Ramella, et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(8):1074-1077.
4. Boxrud CA, La-Ongsri Atchaneeyasakul. Retinoblastoma. En: Duane's, *Clinical Ophthalmology* [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincot; 2003. Vol 3, Chap. 35, p. 1-35.
5. Huerta-Fosado A. Retinoblastoma. *Rev Mex Oftalmol* 1999;73(4):180-183.
6. Murphree AL, Munier FL. Retinoblastoma. En: Ryan SJ, editor. *Retina* [CD-ROM]. Mosby; 1994, vol 1.
7. Nieto-Torres A. Estado actual y sobrevida de pacientes con retinoblastoma en niños en el Hospital General del Centro Médico La Raza. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2003.
8. Shields, CL, Meadows A, Shields JA. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. *Retina* 2004;24(6):849-862.
9. Greenberg RS, Shuster JL. Epidemiology of cancer in children. *Epidemiol Rev* 1985;7:22-48.
10. Wang AG, Hsu WM, Hsia WW, Liu JH, Yen MY. Clinicopathologic factors related to metastasis in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001;38(3):166-171.
11. Rodríguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Lipson MJ, Cain A, Merchant TE, Kaste S, Pratt CB. Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology* 2003;110(6):1237-1240.
12. Karcioğlu ZA, Al-Mesfer SA, Abboud E, Monzer H.J, Mullaney PB. Workup for metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997;104(2):307-312.
13. Messmer MD, Heinrich T, Höpping W, Sutter E, Havers W, Sauerwein W. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991;98(2):36-141.
14. Mohny BG, Robertson DM. Ancillary testing for metastasis in patients with newly diagnosed retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1994;118(6):707-711.
15. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37(3):134-141.
16. Shields CL, Shields JA, Shah P. Retinoblastoma in older children. *Ophthalmology* 1991;98(3):395-399.
17. Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987;94(4):371-377.
18. MacKay CJ, Abramson DH, Ellsworth RM. Metastatic patterns of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1984;102(3):391-396.
19. Shields CL, Shields JA, Baez K. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73(3):692-698.
20. Dudgeon J. Retinoblastoma—trends in conservative management. *Br J Ophthalmology* 1995;9 (2): 104.
21. Abramson DH, Fabs, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 2004;24(6):828-848.