Retinoblastoma

Dr. François Doz
Dr. L. Desjardins
Dr. Erica Quintana

Departamento de Pediatria, Paris.
Instituto Curie, Francia.

Abstracto

Es el tumor más frecuente del niño. Su incidencia es de 1 x 20.000 nacimientos. 2/3 de la forma son unilaterales y la edad promedio del diagnóstico es de 2 años. Tiene una historia genética bastante conocida en la que anomalía se establece en el gen RBI, que está ubicado en el cosmosoma 13. El diagnóstico precoz se baza en dos signos reveladores que son: la leucocoria y el estrabismo. El tratamiento más común es la enucleación seguida de quimioterapia y el estrabismo. El tratamiento más común es la enucleación seguida de quimioterapia adyuvante. Los tratamientos más común es la enucleación seguida de quimioterapia adyuvante. Los tratamientos conservadores se reservan para consevadores se reservan para casos incipientes y en Centros especializados.

Palabras claves: Retinoblastoma.

Abstract

It's the most common ocular tumor in childhood. The incidence 15 of 1x 20.000 livebirths. 2/3 of these cases are bilateral and the median age at diagnosis is 2 year old. It has a pretty wellknown genetic history in which the alteration is the RB gene located in the chromosom 13. The early diagnosis is based on two pathognomonic clinical signs: eukooria and strabismus. The most common treatment is enucleation followed up with adyuvant chemotherapy. The conventional treatments are only usefull in early cases, and in specialized centers.

Key Words: Children cancer.

Introducción

El retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente del niño, su incidencia es de 1 por 15.000 a 20.000 nacimientos. Dos tercios de las formas son unilaterales y los pacientes tienen una edad mediana al momento del diagnóstico de 2 años. El otro tercio corresponde a formas bilaterales hereditarias, que afectan pacientes en los cuales la mediana edad es de 1 año (1).

Desde hace mucho tiempo, este tipo de cáncer del niño es curable, sin embargo plantea problemas mayores sobre todo en los siguientes hechos:

- el pronóstico vital ligado al retinoblastoma mismo, menos comprometido hoy en día en los países desar rollados que antaño; pero que constituye una preocupación mayor en los países en vías de desarrollo, dada la frecuencia de las formas metastáticas y orbitarias al diagnóstico.
- el pronóstico vital en los pacientes que tienen una forma hereditaria de retinoblastoma y que presentan igualmente un riesgo de predisposición genética a otros tumores tales como el pinealoblastoma (retinoblastoma trilateral) y otros tumores secundarios, dentro de los cuales, los más frecuentes son los sarcomas;

Correspondencia y Separatas
Dr. François Doz
Departamento de Pediatría
Instituto Curie, 26 Rue d'Ulm,
75248 Paris, Cedex 05.

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

- el pronóstico visual, frente a las dificultades que plantean las indicaciones terapéuticas que permiten la preservación ocular así como una visión periférica o central útil;

- los límites actuales de las informaciones genéticas dadas a los padres de los niños afectados y a los pacientes tratados durante la infancia por una retinoblastoma.

Ciertos datos, clásicos dentro de esta patología, resultan hoy en día muy complejos. Detallaremos por una parte, los nuevos aspectos terapéuticos que cuestionan las indicaciones de los tratamientos llamados "de referencia" y, de otra parte, algunos de los numerosos factores genéticos desconocidos y que hacen frecuentemente difícil o limitan la información genética dada a las familias implicadas.

Estrategias Terapeuticas Actuales

Tratamientos adyuvantes luego de la enucleación:

Las formas más frecuentes de retinoblastoma son las unilaterales. Generalmente, el diagnóstico es realizado tardíamente cuando el retinoblastoma está extendido, lo que no permite un tratamiento conservador. En las formas unilaterales, el tratamiento de referencia aún frecuentemente hoy en día, sigue siendo la enucleación, ella debe ser efectuada por un cirujano calificado que respete los criterios siguientes:

- sección suficientemente posterior del nervio óptico intra-orbitario y preservación de la integridad del globo ocular;

- colocación de un implante que preserve las dimensiones de la cavidad orbitaria y mejore ulteriomente la calidad de la prótesis;

- realización, en conjunto con el patólogo, de muestras tumorales con el objeto de realizar un estudio genético.

El exámen histopatológico debe ser efectuado por un patólogo experimentado que estudiará la topografía de la extensión tumoral a nivel de la retina, del vítreo, de la coroides, de la esclera, del nervio óptico (estudiando las relaciones con la lámina cribosa y las vainas meníngeas) así como la cámara anterior del ojo.

El grado de diferenciación es también estudiado, y es definido según la abundancia de los reagrupamientos celulares en "roseta", típicos de los tumores neuro-ectodérmicos. Este estudio histopatológico permite el reconocimiento de criterios pronósticos que deben hacer emprender un tratamiento adyuvante luego de la enucleación (2-4). Ciertos criterios de riesgo son incontestables (traspaso de la esclera con invasión microscópica del tejido blando de la órbita, invasión de la extremidad de sección del nervio óptico). Estas formas graves imponen una irradiación de la cavidad orbitaria y una quimioterapia. Las indicaciones del tratamiento adyuvante de otras formas de invasión extraretiniana (invasión aislada de la coroides o retro-laminar del nervio óptico) son bastantes más debatidas (5), incluso sí esos criterios, en nuestra experiencia, justifican la utilización de una quimioterapia post-operatoria (2). Existe en todo caso un consenso para proponer una quimioterapia en los casos de una invasión de la coroides asociada a una invasión del nervio óptico (4,6). Por último, nuevos criterios de pronóstico biológico podrían en un futuro, ayudar a definir mejor las indicaciones de los tratamientos adyuvantes (7).

Tratamientos de las formas orbitarias y metastásicas:

El objetivo de estos tratamientos adyuvantes es evitar la aparición de recidivas orbitarias o metastásicas (las metástasis son más frecuentemente óseas, medulares óseas y del sistema nervioso central (SNC). Estas formas, consideradas aún recientemente como casi siempre letales, han visto mejorar su pronóstico gracias a la utilización de nuevas modalidades de quimioterapia y, en particular, a la utilización de la quimioterapia a altas dosis con un soporte de células hematopoyéticas (8,9). Sin embargo el pronóstico de las formas con metástasis al SNC, permanece sombrío. Es necesario señalar también los casos de tumores de tipo embrionario situados a nivel de la glándula pineal (pinealoblastoma o "retinoblastoma trilateral"), desarrollados a partir de las células de la vesícula óptica (10,11) a los cuales están predispuestos los pacientes que presentan un retinoblastoma hereditario. El pronóstico del retinoblastoma trilateral es sombrío (10), al igual que en los pacientes con metástasis del SNC.

Tratamientos conservadores oculares:

Los tratamientos conservadores deben ser realizados en medios especializados y son más frecuentemente indicados en las formas de retinoblastoma bilateral. Ciertas circunstancias pueden llevar a discutir su indicación en las formas unilaterales.

- cuando el diagnóstico es establecido durante un despistaje en caso de antecedente familiar de retinoblastoma. El tumor es a menudo diagnosticado es un estadío intra-ocular poco avanzado y, por lo demás, en este

contexto, el riesgo de desarrollo de un nuevo tumor ocular contralateral es grande;

- en un lactante pequeño al momento del diagnóstico, incluso en ausencia de antecedentes familiares, debe evocarse una forma hereditaria y por lo tanto el riesgo de aparición de la enfermedad en el ojo contralateral.

- cuando el respeto de las estructuras funcionales más importantes (mácula, papilla) permiten esperar la preservación del ojo afectado.

El tratamiento conservador de referencia es la irradición externa que obtiene un control tumoral en la gran mayoría de casos (1). Sin embargo, sus efectos secundarios tardíos deletéreos hacen que las indicaciones deben ser rigurosamente restringidas.

La irradiación externa motiva riesgos oftalmológicos:

Los más frecuentes son el riesgo de la catarata, que puede necesitar intervenciones quirúrgicas ulteriores; como la sequedad del ojo y la fotofobia que necesitan tratamientos substitutivos apremiantes. Los otros riesgos oftalmológicos son más raros; queratitis, maculopatía rádica, neuropatía óptica rádica, retinopatía rádica.

La irradiación externa comporta igualmente riesgos estéticos: la depresión temporal secundaria a la utilización de una puerta de entrada lateral es frecuente, implicando una asimetría del rostro en caso de irradiación unilateral.

Si la puerta de entrada de la irradiación es anterior el riesgo es de una retracción palpebral, de una epilación de las pestañas, y de una enoftalmía.

Aún más, existe un riesgo de irradiación hipofisiaria (especialmente con un déficit secundario en hormona de crecimiento que puede necesitar un tratamiento substitutivo) de igual manera, pero más raro y según las técnicas utilizadas, el riesgo de irradiación encefálica con efectos secundarios a largo plazo.

En fin, a distancia en las formas hereditarias de retinoblastoma, el riesgo de favorecer la aparición de un sarcoma secundario en la zona irradiada es grande (12): se trata de una potencialización inducida por la irradiación de un riesgo espontáneo al cual predispone la anomalía constitucional del gen RB1.

Los tratamientos oftalmológicos conservadores son de una gran eficacidad, utilizables en la mayor parte de los casos pero únicamente en tumores anteriores al ecuador del ojo; se trata de la crioterapia y de la curieterapia por disco de iode o de ruthenium radioactivos que evitan la irradiación de los componentes musculares y óseos de la órbita.

Clásicamente, a nivel del polo posterior, solamente la fotocoagulación era utilizada en los tumores inferiores 2 a mm de diámetro. En 1992, Murphree (13) describió una nueva técnica de tratamiento que utiliza la termo quimioterapia para los tumores del polo posterior del ojo de un diámetro de hasta 8 mm. Esta técnica es fundada por una parte en la sinergia entre la quimioterapia de derivados del platino, de tipo carboplatino, administrado por vía venosa y, de otra parte, por la hipertermia producida por un laser diode con impacto directo sobre el tumor. Ella ha permitido la accesibilidad de los tumores del polo posterior a un tratamiento conservador.

Aún más la demostración de la eficacidad de la quimioterapia en las raras formas con extensión orbitaria o metastásica de retinoblastoma (14) ha estimulado la utilización del tratamiento "neoadyuvante" de los tumores oculares con los objetivos siguientes (15, 16):

- permitir la accesibilidad a un tratamiento conservador a fin de evitar la enucleación.
- permitir la accesibilidad a un tratamiento conservador otro que de la irradiación externa.
- mejorar el pronóstico visual gracias a los tratamientos locales conservadores que disminuyen el territorio de la retina tumoral y a veces, la extensión macular y/o papilar.

Estas nuevas modalidades del tratamiento conservador no deben desconocer 2 puntos esenciales:

a) una extensión tumoral intra-ocular importante no parece, hoy en día, accesible a otros tratamientos conservadores a la excepción de la irradiación externa; todas las otras modalidades del tratamiento conservador tienen sus límites en función del volumen tumoral accesible;

b) las drogas utilizadas en quimioterapia son potencialmente mutagénicas, y, en el retinoblastoma hereditario, el riesgo de un aumento de la incidencia de sarcoma por la simple utilización de la quimioterapia no es nulo (17-19).

Informaciones desconocidas persistentes sobre el plan genético:

El retinoblastoma es una enfermedad modelo en el desarrollo de tumores por un defecto de anti-oncógeno.

Las dos anomalías del gen RB 1 se sitúan a nivel de las células somáticas retinianas en las formas unilaterales unifocales. Las otras formas (bilaterales, unilaterales plurifocales) corresponden a la asociación de una anomalía constitucional del gen RB 1 y de un segundo evento provocado a nivel de las células somáticas retinianas. El gen RB1 situado en 13q1.4, ha sido clonado (20) y el análisis de la estructura y de su expresión en el retinoblastoma ha confirmado su actividad anti-oncogénica (21). A pesar de estos importantes conocimientos, numerosas dificultades hacen difícil la información genética a los pacientes y a su familia:

- ciertas formas unilaterales unifocales son hereditarias (22);
- incluso en las formas claramente hereditarias los análisis exhaustivos del gen RB1 encuentran una anomalía causal constitucional de éste gen únicamente en menos del 30% de casos (23, 24);
- la interpretación de las anomalías encontradas a nivel de las secuencias no codantes del gen RB 1 es sujeto a caución en el presente;
- la mutación del gen RB1 puede sobrevenir a un estadío tardío de la embriogénesis, provocando una expresión variable según los tejidos y un compromiso en mosaico de las células germinales, lo cual, no permitiría encontrar la anomalía a nivel de los linfocitos sanguíneos.
- la penetración es clásicamente elevada pero se conocen formas espontáneamente involucionadas ("retinoma") (25), o saltos de generación en las formas hereditarias;
- no hay correlación establecida entre el tipo de anomalía genética encontrada a nivel del gen de RB1 y la evolución fenotípica de la enfermedad ni de la aparición de tumores secundarios;
- en fin, los análisis exhaustivos del gen RB1 son costosos y complejos y, actualmente no pueden ser efectuados en rutina en todos los pacientes y en sus familias respectivas.

Conclusión

El retinoblastoma es uno de los cánceres mejor conocidos desde el punto de vista genético. Pese a ello, es necesario un conocimiento más profundo de la oncogénesis a fin no solamente de descubrir los nuevos factores de pronóstico o guiar las terapias sino también, de mejorar la información de los probables riesgos de las familias afectadas.

Las estrategias terapéuticas actuales de quimioterapia adyuvante luego de la enucleación deberían permitir la reducción de la incidencia de formas graves de retinoblastoma con extensión orbitaria y metastásica que son desgraciadamente frecuentes en los países en desarrollo. Las nuevas estrategias terapéuticas del tratamiento conservador que permiten evitar la radioterapia externa son más eficaces cuando el volumen de los tumores intraoculares es menor. Por estas razones es indispensable estimular el despistaje del retinoblastoma y su diagnóstico precoz lo cual significa valorizar la información de los síntomas relatados por los padres (leucocoria, estrabismo) información a menudo ignorada por el médico.

Diagnóstico de Retinoblastoma

Los 2 signos reveladores los más frecuentes son la leucocoria y el estrabismo: estos signos son en la mayoría de los casos descubiertos por los padres pero a menudo desconsiderados con negligencia por los médicos. El estrabismo no debe ser banalizado, incluso si éste se presenta en la primera infancia. La leucocoria puede ser visible únicamente según ciertas incidencias o luminosidades y por lo tanto, no siempre es accesible al exámen clínico. En todo caso, la indicación de una consulta oftalmológica y un exámen de fondo de ojo es imprescindible y a efectuar sin retraso.

El diagnóstico preciso y el estudio de extensión deben ser realizados en un medio especializado con un exámen de fondo de ojo bajo anestesia general y ecografía ocular. El examen tomodensitométrico orbitario es útil al diagnóstico para precisar la existencia y la extensión de calcificaciones intra-oculares.

El descubrimiento de los síntomas iniciales permite un diagnóstico en un estadío precoz de la enfermedad y la realización del tratamiento en centros especializados; otorga mayores esperanzas en la preservación del ojo y de la visión.

Genética

El retinoblastoma es una enfermedad "modelo" en el desarrollo de los tumores por ausencia del anti-oncógeno. Las dos anomalías del gen RB1 se sitúan a nivel de las células somáticas en las formas unilaterales, unifocales. Las otras formas (bilaterales, unilaterales plurifocales) corresponden a la asociación de una anomalía constitu-

cional del gen RB1 y de un segundo evento producido a nivel de las células somáticas retinianas. El gen RB1 es un anti-oncógeno situado a nivel de la región 13q1.4. el desarrollo de una localización retiniana del retinoblastoma necesita una anomalía a nivel de los 2 alelos de este gen.

La forma más frecuente del retinoblastoma corresponde al desarrollo de un sólo tumor en un sólo ojo (forma unilateral unifocal): a menudo éstas formas no son hereditarias y son debidas a la aparición de mutaciones a nivel de cada alelo de gen RB1 de las células somáticas retinianas.

Las otras formas (RB bilateral o unilateral plurifocal) son hereditarias; en ellas existe una anomalía constitucional del gen RB1, a la cual se asocia, a nivel de cada tumor retiniano una mutación del segundo alelo. La mayor parte de éstas formas hereditarias son causadas por neomutaciones del gen RB1. El riesgo de transmisión a la descendencia dentro de las formas hereditarias es de 45% (transmisión autosómica dominante); cuando un caso de retinoblastoma sobreviene en una familia, a riesgo se trata de una forma "familiar". Los pacientes con formas hereditarias de Rb tienen una predisposición para desarrollar otros tipos de tumores (en particular, sarcomas y pinealoblastomas). Hay que señalar que ciertas formas que son claramente unilaterales unifocales de Rb son hereditarias, es más, la unifocalidad puede ser a veces difícil de afirmar en una forma unilateral extendida que podría corresponder a la fusión de varios focos tumorales.

Las consultaciones de información genética se imponen en las familias en las cuales existe un antecedente de retinoblastoma, en particular, en los casos de un nuevo proyecto parental de padres de niños afectados por la enfermedad o en adultos que han sido tratados por un retinoblastoma durante su infancia.

Agradecimientos a las Drs. Doris Calle y Erica Quintana por su colaboración en la traducción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Donalson S, Egbert Pr, Newshami, Cavenee Wk Retinoblastoma, In: Principles and practice of pediatric oncology, 3rd ed. Pizzo PA, Poplack DG, editors. Philadelphia, JB Lippincott, 1997 : 699 – 716.
2. Khelfaoui, Validire P, Auperin A et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma. Alretrospective study of 172 patients treated in a single institution. Cancer, 1996, 77 : 1206 – 13.
3. Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater J, Depotter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic and clinical risk factors. Cancer, 1994, 73: 692 – 8.
4. Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater J, Depotter P. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potencial and clinical risk factors. Br J Ophthalmol, 1993, 77 : 544 – 8.
5. Kopelman JE, Mclean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. Ophthalmology, 1987, 94 : 371 – 7.
6. Hungerford J. Factors influencing metastasis in retinoblastoma. Br J Ophtalmol, 1993, 77 : 541.
7. Doz F, Peter M, Schleiemacher G et al. Ninyc amplification, loss of heterozygosity on the short arm of chromosome 1 and DNA ploidy in retinoblastoma. Eur J Cancer, 1996, 32A : 645 –49.
8. Doz F, Khelfaqui F, Mosseri V et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma: the experience of a single institution with 33 patients. Cancer 1994, 74 : 722-32.
9. Namouni F, Doz F, Tanguy ML et al. High dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by hematopoietic stem cell rescue in patients with high risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. Eur J cancer, in press.
10. Kingston J, Plowman P, Hungerford J. Ectopic intracranial retinoblastoma in childhood Br. J. Ophthalmol, 1985, 69 : 742-48.
11. Blach LE, Mc Cormick B, Abramson DH, Ellsworth RM. Trilateral retinoblastoma, incidence and outcome : a decade of experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 29 : 729-3.
12. Draper G.J., Sanders B.M., Kingston J.E. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma Br. J. Cancer 1986; 53 : 661-71.
13. Murphree A.L, Villablanca J.G., Deegan W.F. et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma Arch. Ophthalmol. 1996; 114 : 1348-1356.

14. Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Societé Française d'Oncologie Pédiatrique. J Clin Oncol, 1995, 13 : 902-9.

15. Gallie B, Budning A, Deboer G et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. Arch. Ophthalmol. 1996, 114 : 1321-28.

16. Shields C, De Potter P, Himelstein B, Shields J, Meadows A, Maris J. Chemotherapy in the initial management of intraocular retinoblastoma. Arch. Ophthalmol. 1996, 114: 1330-38.

17. Doz F., Pinkerton R. What is the place of carboplatin in paediatric oncology? Eur J Cancer, 1994. 30A : 194-201.

18. Winick NJ, Mc Kenna RW, Shuster JJ et al. Secondary acute mycloid leukemia in children treated acute lymphoblastic treated with etoposide. J Clin Oncol, 1993, 11 : 209-17.

19. Jeha S, Jaffe N, Robertson R. Secondary acute non-lymphoblastic leukemia in two children following treatment with a cis-diamminedichloro-latinum-II-based regimen for osteosarcoma. Med Pediatr Oncol, 1992, 20 : 71-4.

20. Friend SH, Bernards R, Rogelj S et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature, 1986, 323 : 643-46.

21. Dunn JM, Phillips RA, Becker AJ et al. Identification of germine and somatic mutations affecting the retinoblastoma gene. Science 1989, 241 : 1797-1800.

22. Lohman D, Gerick M, Brandt B et al. Constitutional RB1-gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma Am J Hum Genet. 1997, 61 : 282-94.

23. Blanquet V, Turleau C, Gross-Morand MS et al. Spectrum of germline mutations in the RB1 gene : a study of 232 patients with hereditary and non hereditary retinoblastoma. Hum Mol Genet, 1995, 4 : 383-88.

24. Lohmann DR, Brandt B, Hopping W, Passarge E, Horsthemke B. The spectrum of RB1 germline mutations in hereditary retinoblastoma. Am J Hum Genet, 1996, 58 : 940-49.

25. Gallie BL, Ellsworth LM, Abramson DH et al. Spontanous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation. Br J Cancer 1982, 45 : 513-21.

Del Editor:

EL ARBITRAJE

Los textos que publica la revista **"ONCOLOGIA"** se selecionan en función de su valor científico. Con el objeto de asegurar en lo posible la difusión únicamente de información válida, estos son sometidos a un proceso de arbitraje o revisión editorial científica.

Cada manuscrito se envía a varios revisores o árbitros que dan su opinión sobre la idoneidad del texto. A veces la aceptación de los artículos está condicionada a la realización de los cambios sugeridos por nuestros revisores. Para evitar influencias ajenas a la calidad del texto, los revisores reciben manuscritos en los que se omiten los nombres de los autores.

El buen revisor es la clave de una buena revista. De su buen juicio, ética, conocimiento, y dedicación depende la calidad del contenido de la revista. Para ellos el reconocimiento a su labor y el agradecimiento de la revista.

Adaptado de: Boletin OPS, 1996.