

CAPÍTULO
5.12

Retinoblastoma. Seguimiento y consejo genético

*Mireia López Domínguez, Ana Fernández-Teijeiro Álvarez,
Francisco Espejo Arjona*

SEGUIMIENTO OFTALMOLÓGICO

El seguimiento oftalmológico de los niños con retinoblastoma tiene como objetivos evaluar la respuesta al tratamiento durante el periodo de enfermedad activa y vigilar la aparición de nuevos tumores y recidivas una vez finalizado el tratamiento (1). Consiste en la realización de exploraciones oculares exhaustivas en el quirófano bajo anestesia general (2) y, posteriormente, cuando la enfermedad está controlada y la colaboración es suficiente, en consulta. La aparición de nuevas modalidades de tratamiento, que posibilitan la preservación del globo ocular, ha conllevado que sea necesario un número mayor de exploraciones (2-4).

La exploración en el quirófano se basa en el examen riguroso del fondo de ojo con oftalmoscopio binocular y la adquisición de imágenes mediante cámara digital de mano como RetCam o similar. El microscopio se emplea para evaluar las demás estructuras oculares y periorbitales. La exploración en consulta consta de medición de la agudeza visual, exploración en la lámpara de hendidura, exploración del fondo de ojo con oftalmoscopio binocular, captura de imagen con retinógrafo de campo amplio (fig. 1), OCT y ecografía ocular.

El intervalo entre exploraciones va a estar determinado por diferentes factores como son la edad al diagnóstico, el carácter hereditario, la presencia de enfermedad unilateral o bilateral, el estadio del tumor, el tratamiento empleado, así como la respuesta al mismo (2-4). Desde el momento del diagnóstico hasta el control de la enfermedad, básicamente, las exploraciones se programan mensualmente (1). Una vez controlada la enfermedad es posible espaciarlas. Cada centro establece su propio protocolo de seguimiento (1,3), en nuestra unidad nos guiamos por éste: cada mes en menores de 1 año,

cada mes o mes y medio en niños de 1 a 2 años de vida, cada 2 meses de 2 a 3 años, cada 3 meses a partir de los 3-4 años. Siempre modificables si existe tumoración próxima al nervio óptico, existe progresión de la enfermedad o se detecta presencia de recidivas. Se entiende como recaída o recurrencia la aparición de crecimiento tumoral o de una nueva lesión tras un intervalo mínimo de 2 meses sin tratamiento y sin detectar evolución en los controles mensuales (5). Está descrito que el tiempo medio de aparición de la primera recurrencia tras la finalización del tratamiento quimioterápico es de 2 a 4 meses dependiendo de la localización (1). En general, la mayoría de las recurrencias se presentan durante los 3 años siguientes al tratamiento (1).

Además de este seguimiento ocular de la enfermedad, se realizarán controles semestrales en consulta de oftalmología pediátrica para evaluar el desarrollo visual del niño con retinoblastoma que por edad es aún, visualmente inmaduro.



Fig. 1: Retinógrafo de campo amplio. Utilización del retinógrafo de campo amplio en consulta para el seguimiento ocular del retinoblastoma.

SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO

Todos los pacientes pediátricos diagnosticados de retinoblastoma deberían recibir seguimiento oncológico coincidiendo con las revisiones oftalmológicas.

Aunque no existe una pauta establecida, dependiendo de cada centro todos los pacientes precisarán seguimiento con resonancia nuclear magnética (RNM):

Pacientes portadores de mutación del gen RB1 en línea germinal

Independiente de la lateralidad y por el riesgo de desarrollo de pinealoblastoma, en todos los pacientes se realizará seguimiento con RNM cerebral:

- Cada 3 a 6 meses en el primer año tras el diagnóstico o tras la enucleación.
- Cada 6 a 12 meses a partir del segundo año desde el diagnóstico o tras la enucleación hasta que el paciente cumpla cinco años.

Dependiendo de cada centro, cuando estos pacientes cumplan los 18 años se deberían derivar a una consulta específica de síndromes de predisposición al cáncer para seguimiento y consejo genético.

En algunos centros, en los supervivientes de retinoblastoma hereditario, se realiza seguimiento con RNM anual, craneal o de cuerpo completo (6), mientras que en otros sólo se realizan exploraciones complementarias en los pacientes que recibieron radioterapia orbitaria o en función de la clínica. En la actualidad todavía no existe evidencia de un beneficio claro de la realización de seguimiento de imagen periódico para la detección de segundos tumores en estos pacientes (7). En los pacientes supervivientes de retinoblastoma hereditario sí se recomienda la exploración cutánea periódica por el riesgo de melanoma, especialmente en los pacientes con visión limitada. Pero seguramente la intervención más importante en estos pacientes para la detección precoz de segundos tumores es la educación del paciente, de la familia y de los médicos de atención primaria que los atienden (8).

Pacientes no portadores de mutación del gen RB1 en línea germinal

Independientemente de la necesidad de enucleación, por el riesgo de recaída, en todos los pacientes se programarán RNM:

- Cada 3-6 meses en el primer año tras el diagnóstico o tras la enucleación.

- Cada 6-12 meses en el segundo año desde el diagnóstico.

- A partir del tercer año de seguimiento no se programarán RNM salvo sospecha de recaída u otras incidencias.

En todos los pacientes que han recibido quimioterapia deberá realizarse exploración física y analítica con hemograma y bioquímica anuales, de especial importancia en aquellos tratados con etopósido y con riesgo de leucemia secundaria. En estas revisiones además se realizará un recordatorio de los factores de riesgo higiénico y de los signos y síntomas de alarma asociados a los posibles segundos tumores, dependiendo de la edad del paciente.

Los pacientes tratados con derivados del platino, especialmente con cisplatino, requieren un seguimiento audiológico con potenciales evocados auditivos o audiometría en función de la edad.

Una vez cumplidos los 18 años, y en función de las secuelas, se podrá valorar el seguimiento por su médico de familia y resto de especialistas.

CONSEJO GENÉTICO

El abordaje inicial de cada paciente depende de la clínica de presentación, familiar o esporádico, unilateral o bilateral.

Retinoblastoma familiar

La transmisión de la mutación del gen *RB1* en línea germinal se hereda con una probabilidad del 50% (herencia autosómico dominante), con una probabilidad de desarrollo del tumor del 100% en sujetos heterocigotos con penetrancia completa. Con las técnicas actualmente disponibles en >95% de las familias con retinoblastoma bilateral y penetrancia completa se detecta un alelo patógeno, a partir del análisis realizado en un familiar afecto. En algunas familias con penetrancia completa puede no detectarse una mutación del alelo del gen *RB1* por una alteración que imposibilita su detección con las técnicas actuales pero que se acabará detectando en el futuro con la aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación masiva de rutina.

En las familias con penetrancia incompleta la sensibilidad de las pruebas genéticas es más baja por limitaciones de las técnicas de rutina utilizadas y la incertidumbre derivada de la presencia de variantes con significado patogénico incierto.

Cuando los pacientes adultos con retinoblastoma familiar, tanto con penetrancia completa como incompleta, se planteen tener descendencia deberán ser derivados a una consulta de reproducción y consejo genético para valorar las alternativas disponibles incluyendo la selección embrionaria.

Retinoblastoma esporádico bilateral

El riesgo de desarrollar el tumor para los hermanos de un paciente con retinoblastoma bilateral esporádico es <2% (9). La transmisión de la mutación del gen *RB1* en línea germinal se hereda con una probabilidad del 50% (herencia autosómico dominante), con una probabilidad de desarrollo del tumor del 100%. Sin embargo, dado que algunos pacientes con retinoblastoma bilateral esporádico presentan mosaïcismo a nivel somático, la probabilidad de transmisión hereditaria sería inferior al 50% (5).

Cuando los pacientes adultos supervivientes de retinoblastoma bilateral esporádico se planteen tener descendencia deberán ser derivados a una consulta de reproducción y consejo genético para valorar las alternativas disponibles incluyendo la selección embrionaria.

Retinoblastoma unilateral esporádico

El riesgo de desarrollar el tumor para los hermanos de un paciente con retinoblastoma unilateral esporádico es del 1% en el momento del nacimiento (9). La causa más frecuente es la inactivación somática de ambos alelos del gen *RB1*. Si se descarta mosaïcismo la probabilidad de transmitir la mutación a los descendientes es <1%.

En un 15% de los pacientes con retinoblastoma unilateral esporádico se detecta mutación del gen *RB1* en línea germinal.

Cuando los pacientes adultos supervivientes de un retinoblastoma unilateral esporádico y portadores de mutación del gen *RB1* en línea germinal se planteen tener descendencia deberán ser derivados a una consulta de reproducción y consejo genético para valorar las alternativas disponibles incluyendo la selección embrionaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Demirci H, Meadows AT, Naduvilath TJ. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Apr; 120(4): 460-4.
2. Fabian ID, Shah V, Kapelushnik N, et al. Examinations under anaesthesia as a measure of disease burden in unilateral retinoblastoma: the London experience. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jan; 104(1): 17-22.
3. Fabian ID, Shah V, Kapelushnik N, et al. Number, frequency and time interval of examinations under anaesthesia in bilateral retinoblastoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Apr; 258(4): 879-886.
4. Fabian ID, Stacey AW, Johnson KC, et al. Primary enucleation for group D retinoblastoma in the era of systemic and targeted chemotherapy: the price of retaining an eye. *Br J Ophthalmol*. 2018 Feb; 102(2): 265-271.
5. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, et al. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. «Alive, with good vision and no comorbidity». *Prog Retin Eye Res*. 2019 Nov; 73: 100764.
6. Friedman DN, Lis E, Sklar CA, et al. Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) as surveillance for subsequent malignancies in survivors of hereditary retinoblastoma: a pilot study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Aug; 61(8): 1440-4.
7. Tonorezos ES, Friedman DN, Barnea D, et al. Recommendations for Long-Term Follow-up of Adults with Heritable Retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2020 Nov; 127(11): 1549-1557.
8. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Aug 27; 1: 15021.
9. Draper GJ, Sanders BM, Brownbill PA, Hawkins MM. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling. *Br J Cancer*. 1992 Jul; 66(1): 211-9.