

**PROCOLO DE TRATAMIENTO PARA
RETINOBLASTOMA**

RETINOBLASTOMA

Es la neoplasia maligna intraocular más frecuente en pediatría su origen es la retina embrionaria.

Esta neoplasia puede tener presentación unilateral o bilateral, ser único o multicéntrico y ser esporádico o hereditario.

Parece ser que esta neoplasia es más frecuente en países subdesarrollados. En nuestro país se cuenta con los datos del Grupo Mexicano de Retinoblastoma, que registró un promedio de 100 casos por año. En el HIM, hasta el año 2000 ocupaba entre el 6° lugar en frecuencia, representando el 5% de todas las neoplasias malignas que atendemos, aunque en a pesar de esta característica no se ha determinado aún la influencia de factores geográficos o raciales y aparentemente está vinculada al subdesarrollo y probablemente como factores predisponentes el papiloma virus y deficiencia materna de Zinc.

La bilateralidad del retinoblastoma (RTB) varia dependiendo de los reportes analizados de un 20 al 30% aunque la variedad esporádica puede ser bilateral es más frecuente en el hereditario.

Tumor 100% congénito por lo que su edad de presentación es antes de los tres años, sumamente raro observarlo en la etapa escolar.

Se asocia a varias malformaciones congénitas como son: Cardiopatías, Paladar Hendido, s. De Bloch-Sulzberger, Hiperostosis Cortical Infantil, dentinogénesis imperfecta, incontinencia pigmenti y catarata familiar. Cuando existe retraso mental se denomina Síndrome de delección D.

GENETICA

El RTB es el modelo genético por excelencia, su transmisión es generalmente con un carácter Mendeliano autosómico dominante, en la presentación hereditaria predomina la bilateralidad y lo multicéntrico, dos mutaciones son necesarias para su manifestación germinal en el hereditario y somática en el esporádico aunque esta última es necesaria en ambas presentaciones para manifestarse.

La alteración cromosómica característica es la delección del cromosoma 13q14.

Se han identificado dos pasos en la oncogénesis del RTB donde esta directamente involucrado el locus RBI.

1) El RTB-H en ausencia de una delección mayor, afecta el mismo locus que en la delección mayor del Cd 13, así que el primer paso en la vía de la tumorigénesis es una mutación submicroscópica en el locus RBI. El mis locus afectado en el RTB H en la mutación germinal es el afectado en la somática en el RTBE.

2) El segundo paso en ambas presentaciones involucra la alteración somática en el del RBI. Así aunque en RTB H con herencia autosómica dominante a nivel orgánico, es en realidad recesiva en la células de la retina.

Consejo Genético

De alto riesgo en hijos de padres con RB bilateral o multicéntrico, ya que pueden transmitir la mutación germinal del RBI.

En algunos casos puede ocurrir remisión espontánea cuando el crecimiento bloquea la irrigación y existe necrosis, el otro mecanismo se atribuye a la presentación benigna del RETINOCITOMA O RETINOMA. El retinoma permite la visión pero tiene la misma repercusión genética.

Segundas Neoplasias.

En el 12% de los RTB radiados se presentan segundas neoplasias el 70% en el área radiada y un 30% fuera del área. Sin embargo, se ha encontrado OS en pacientes con RTB bilateral aún sin haber recibido Rt, se menciona que el riesgo es hasta 2000 veces más que el resto de la población. Otra de las neoplasias asociadas al RTB bilateral es la presentación intracraneana (pineal) y se ha denominado RTB trilateral.

PATOLOGIA

El RB crece en cualquiera de las capas nucleadas de la retina, puede mostrar varios grados de diferenciación, la formación de rosetas de Flexner-Wintersteiner.

Diseminación intraocular. Endofítico nace en la capa interna y crece hacia el vitreo a través de la retina, el Exofítico nace en las capas externas y crece hacia el espacio subretiniano, elevando la retina. La mayoría de los RTB tiene un patrón mixto, el desprendimiento retiniano es frecuente en el exofítico. El desprendimiento es extenso, por lo que la retina se comprime en dirección anterior contra la capa posterior del cristalino y el RTB se hace visible.

Además del crecimiento del primario, el tumor envía independientemente siembras, cuando estas están en vitreo se confunde con inflamación. Las siembras subretinianas invaden epitelio pigmentado y cruz la membrana de Bruch dentro del coroides, sitio altamente vascularizado.

El glaucoma se puede presentar por un crecimiento masivo que comprime el iris hacia delante a tal grado que ocluye las trabeculas o también la membrana neovascular puede crecer en la trabecula y de esa manera bloquear el líquido que egresa esta última es exacerbada por la radioterapia.

Diseminación extraocular Se disemina por extensión directa a la órbita a través de los vasos emisarios de la esclera, por invasión al nervio óptico, por la vía hematogena y linfática esta última vía es rara ya que el ojo y la órbita no tienen drenaje linfático, pero la conjuntiva y los párpados sí, afectando los ganglios preauriculares y submandibulares.

CUADRO CLINICO

La leucocoria se presenta por desprendimiento retiniano total, el estrabismo cuando el tumor crece en la mácula provocando pérdida en la visión central y pérdida del reflejo fusional, otros datos son inflamación orbitaria, hifema, pupila fija y heterocromia iridis. La pérdida en la visión no es un dato común ya que los niños pequeños no notan la disminución unilateral de la visión, el RTB no es doloroso a menos que se presente glaucoma.

ESTADIFICACION.

Indispensable para determinar conducta terapéutica y pronóstico existen dos tipos de estadificación que son complementarias la primera de Reese-Ellsworth y la de Howarth-Pratt. Cassady hizo cierta modificación a esta última dando énfasis en la etapa III a la infiltración a coroides y porción distal del nervio óptico.

Al momento del diagnóstico ya sea histopatológico o bien por fondo de ojo, este último debe ser soportado por oftalmólogo experimentado en RTB. Los estudios de extensión son:

Ultrasonido ocular bilateral, TC o RM de globos oculares, cráneo y neuro-eje, análisis de LCR por citocentrifugado, biopsia bilateral y aspirado de médula ósea, SOM y gamagrafía ósea, pruebas de fundionamiento hepático.

Como estudios basales para inicio de tratamiento PFR, audiometría, EGO.

Evaluación por genética (VITAL), toma de cariotipo en el tumor y periférico, así como evaluación psicológica a los familiares y seguimiento del paciente.

Los estudios durante el tratamiento con quimioterapia están enfocados a la vigilancia de las reacciones secundarias de esta y a evaluar la respuesta al tratamiento.

Estadificación de Reese-Ellsworth

Grupo I. Muy Favorable

A. Tumor solitario menor de 4 discos de diámetro, en o detrás del ecuador

B. Tumores múltiples, ninguno mayor de 4 discos de diámetro, todos en o detrás del ecuador. **Grupo II. Favorable**

A. Tumor solitario, 4-10 disco de diámetro, en o detrás del ecuador

B. Tumores múltiples, 4-10 discos, en o detrás del ecuador

Grupo III. Dudoso

A. Cualquier lesión anterior al ecuador

B. Tumores solitarios mayores de 10 discos detrás del ecuador

Grupo IV Desfavorable

A. Tumores múltiples, algunos mayores de 10 discos

B. Cualquier lesión que se extiende anteriormente en la ora serrata

Grupo V Pésimo

A. Tumores que afectan más de la mitad de la retina

B. Siembras en vítreo

C. Un disco de diámetro = 1.6 mm

Estadificación de St Jude (Howarth y Pratt)

I. Tumor (unifocal o multifocal) confinado a la retina

A. Un cuadrante o menos

B. Dos cuadrantes o menos

C. Ocupa más del 50% de la superficie retiniana

II. Tumor (unifocal o multifocal) confinado al globo ocular

A. Siembras en vítreo

B. Infiltración al Nervio Óptico

C. Coroides

D. Coroides y nervio óptico

E. Infiltra vasos

III. Tumor de extensión extraocular (regional)

- A. Más allá del corte distal del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea)
- B. Extensión a través de la esclera a la órbita
- C. Extensión a coroides más allá del corte distal del nervio óptico
- D. A través de la esclera a la órbita y más allá del corte distal del NO

IV Metástasis a distancia

- A. A través de NO, a cerebro
- B. Metástasis por vía hematológica a tejidos blandos y hueso
- C. Metástasis a médula ósea

PROGRAMA DE PRESERVACIÓN OCULAR EN RETINOBLASTOMA NO AVANZADO

Requisitos de Ingreso al programa

- Reunir los criterios para Preservación Ocular
- Cualquier sexo
- Edad menor de 18 años
- Diagnóstico Clínico (o histopatológico cuando se haya enucleado el otro ojo)
- Consentimiento informado para el tratamiento
- Originario de cualquier estado de la República
- En pacientes derechohabientes de alguna institución del sector salud o privada deberá establecerse el convenio correspondiente

Pacientes candidatos a preservación ocular

- Tumor que ocupa menos de la tercera parte de la cavidad vítrea
- Sin siembras vítreas (a excepción de casos con ojo único)
- Sin evidencia por Resonancia Magnética o Tomografía Computada de invasión al nervio óptico
- Visión está conservada (puede haber excepciones)
- No debe existir desprendimiento total de retina
- Cuando ambos ojos estén afectados en mas del 30%, pero en menos de dos terceras partes de la cavidad vítrea (para intentar reducción con quimioterapia y preservar al menos uno de ellos)

1) Evaluación Diagnóstica Inicial

Condición Basal: Biometría Hemática completa, Pruebas de Función Hepática (bilirrubinas, transaminasas, proteínas séricas), pruebas de función renal (creatinina, urea) y electrolitos séricos (Na, K, Ca)

Búsqueda de la delección 13q14 por FISH

Exploración de Fondo de Ojo bajo anestesia (con toma de imágenes fotográficas con RET-CAM)

Resonancia Magnética de órbitas con cortes finos en nervio óptico

Ultrasonido Ocular

2) Estadificación del ojo a preservar (o ambos ojos si es el caso)

Sistema ABC de Murphree (aceptado por el Grupo Mexicano de Retinoblastoma para los casos de ojos que serán preservados sin diagnóstico histopatológico)

3) Estudios para determinar extensión extraocular de la enfermedad

Tomografía Computada o Resonancia Magnética de Cráneo

Análisis del líquido cefalorraquídeo por citocentrifugación (en casos de Retinoblastoma avanzado en el ojo no preservable o de metástasis a SNC)

Biopsia y aspirado de médula ósea (sólo en los casos de enfermedad avanzada en el ojo enucleado o evidencia de metástasis en otro sitio)

4) Terapia sistémica se emplea cuando el o los tumores no sean susceptibles de manejo primario con terapias locales

Medicamentos (dosis totales por ciclo):

Carboplatino 450-600 mg/m²

Etopósido 300mg/m²

Ciclofosfamida 900 mg/m² (en casos de tumores grandes susceptibles de preservar o de tumores que no reduzcan con sólo Carboplatino + Etopósido)

Vincristina 1.5 g/m² (en los casos en que no se obtenga control con lo anterior)

(Reducción en la dosis de quimioterapia al 50% de lo anterior para menores de un año o con peso menor a 10 Kg)

5) Terapia Local

Fotocoagulación con láser de diodo (para tumores localizados detrás del ecuador o cercanos a él incluyendo aquellos próximos al nervio óptico o área macular)

Crioterapia transescleral (para tumores periféricos)

Radioterapia (para pacientes en quienes haya fallado la terapia local o en pacientes con siembras vítreas y ojo único)

TRATAMIENTO DE TUMORES NO PRESERVABLES

Basado en la etapa Pratt-Howartt

ETAPA I, IIA, IIB, IIC con infiltración focal a coroides

Solo ENUCLEACION

ETAPA IIC con extensa infiltración a coroides, IID

Quimioterapia adyuvante
CBP 450 mg m² días 1
VP-16 100 mg/m² días 1-3

4 CICLOS

ETAPA III

A) Grandes tumores
Biopsia

Quimioterapia Neoadyuvante 2-3 ciclos
CBP 300 mg/m² días 1 y 2
VP-16 100 mg/m² días 1,2 y 3
CF 300 mg/m² días días 1,2 y 3

Cirugía (enucleación)

Radioterapia a órbita

Quimioterapia Adyuvante

3-4 ciclos más de QT con mismo esquema (para un total de 6)

B) Tumores resecables al diagnóstico

Cirugía

Radioterapia a órbita

Quimioterapia Adyuvante 6 ciclos
CBP 300 mg/m² días 1 y 2
VP-16 100 mg/m² días 1,2 y 3
CF 300 mg/m² días días 1,2 y 3

ETAPA IV

QT Adyuvante

1) Metástasis a SNC

Quimioterapia Neoadyuvante 3 ciclos
CBP 350mg/m² días 1 y 2
VP-16 100mg/m² días 1,2 y 3

CFM 2.5 gr/m² dosis escalada día 1

Cirugía del tumor primario y metástasis cuando persistan

Radioterapia a órbita y todo cráneo

Quimioterapia Adyuvante 3 ciclos de QT con mismo esquema

2) Metástasis a Médula Osea

Enucleación

Quimioterapia Adyuvante 3 ciclos

CBP 350mg/m² días 1 y 2

VP-16 100mg/m² días 1,2 y 3

CFM 2.5 gr/m² dosis escalada día 1

Radioterapia a órbita cuando esté indicada (invasión al nervio óptico en el límite o a tejidos periorbitarios)

Quimioterapia Adyuvante 3 ciclos -de QT con mismo esquema

Cambiar QT si no hubo respuesta

TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA En etapas IV que cuenten con el recurso (después de RT, en remisión completa)

TUMORES BILATERALES

Se intentará preservación de ambos ojos, cuando se cumplan los criterios.

En caso de que uno o ambos ojos no cuenten con criterios de preservación, se hará la enucleación del ojo más afectado y se aplicarán los lineamientos para salvamento del otro ojo.

En caso de tumores avanzados, se seguirán los protocolos de quimioterapia arriba descritos. arriba

Radioterapia a órbita: debe evitarse en la medida de lo posible, pero deberá emplearse en Etapas III.

ALGUNOS ASPECTOS SOBRE LA QUIMIOTERAPIA.

El carboplatino (CBP) se deberá diluir siempre en sol glucosada al 5%, se aconseja a razón de 20 ml/kg/hora en <10kgrs o bien 250 ml/m²/sc en >10kgrs, para pasar en 1 hora, la sobrehidratación no es necesaria, pero se aconseja asegurar un buen estado de hidratación antes de la infusión.

Etopósido (VP-16), su dilución debe hacerse en solución fisiológica 1.5 mL por cada mg, y administrarse en 2 a 3 hrs, con el objeto de evitar hipotensión.

Ciclofosfamida (CFM) su administración en dosis escaladas y altas es con el objeto de lograr mejor difusión a SNC y evitar quimioresistencia, lógicamente debemos utilizar Mesna (rescate) al 100%, habitualmente el 100% de la dosis se diluye con la CFM en dosis menores, sin embargo en dosis superiores a los 2gr/m²/sc, se recomienda el mismo esquema que se utiliza con la Ifosfamida 25% con la CFA en solución fisiológica para pasar en 1 hora a 125 ml/m²/sc, posteriormente 25% en 3 horas misma solución y dosis de agua y al terminar los 25 y 25% restantes cada 3 horas en 10 minutos. Debemos vigilar estrechamente complicaciones vesicales y ante la mínima sospecha de cistitis hemorrágica se suspende la infusión

ESTUDIOS DE EXTENSION

DIAGNOSTICO

Ante la sospecha de retinoblastoma además de la exploración oftalmológica, debemos participar genética, radioterapia, psicología, radiología, patología y oncología.

Los estudios iniciales son: Ultrasonido de órbita. TAC de Cráneo y órbitas. Punción Lumbar par citocentrífuga. Deshidrogenasa Láctica y alfa-fetoproteínas, en caso de tener el recurso, deteminación de dopamina en LCR y suero

Aspirado y biopsia bilateral de médula ósea

Ante la sospecha de diseminación linfática Tx de tórax PA y Lateral

Como estudios basales por toxicidad de la quimioterapia: biometría Hemática completa. PFR, PFH, ES, EGO. Gamagrafía renal y ósea (ante infiltración a MO).

Coproparasitoscópico y en caso de eosinofilia estudios inmunológicos para helmintos (protocolo de cáncer y parasitosis).

Durante la quimioterapia prequimioterapia se repetirán: BHC, PFH, PFR, DHL, Alfa-fetoproteína Dopamina, citocentrifugado de LCR (ante evidencia de infiltración al diagnóstico), EGO, ES.

Si se detecta infiltración a médula el AMO y la biopsia antes de cada ciclo, si esta es negativa se realizará al final de la quimioterapia neadyuvante, a mitad de tratamiento y al iniciar la vigilancia.

La TAC de Cráneo y órbitas cada dos ciclos.

VIGILANCIA

Se hará cada 2 meses el primer año para todas las etapas con TAC de Cráneo, y órbitas cada 4 meses, la etapa IIC que entrará en vigilancia sin quimioterapia se vigilará el primer semestre cada mes con TAC cada 2 meses, posteriormente la vigilancia se realizará cada 2 meses por un año.

Después del año el paciente se citará cada 4 meses por dos años y los estudios de extensión ante sospecha.

En RTB bilateral con uno de los dos ojos conservados la vigilancia de oftalmología y oncología será más estrecha con estudios de imagen cada mes por nueve meses.

1er. Año c/2 meses con cada 4

II ciclo sin QT c/mes x 6 con TY c/2m, posteriormente c/2 meses

2º. Año cada 4 meses x 2 años

**LEUCORIA
ESTRABISMO
OJO ROJO**

SOSPECHA DE RETINOBLASTOMA

FONDO DE OJO BAJO ANESTESIA

Diagnóstico Clínico de RETINOBLASTOMA

Ultrasonido de Orbitas
TAC órbitas y Cráneo

Médula Osea
Aspirado y Biopsia Bilateral

LCR
Citocentrífuga

Alfa feto Proteína
D.H.L.
DOPAMINA

SANGRE
BHC, PFH, PFR, ES
D.H.L.
Alfa feto proteína
DOPAMINA

EVALUACION MULTIDISCIPLINARIA
(GRUPO VEHIM)

ESTADIFICACION

I Y II

III y IV

Bilaterales

QT Neoadyuvante

QT Adyuvante

Radioterapia

