

Protocol d'actuació en cribatge de retinoblastoma

Servei d'Oftalmologia – Servei de Pediatria

Hospital Nostra Senyora de Meritxell

Febrer 2020

Índex

1- Introducció	1
2- Epidemiologia	1
3- Terminologia	2
4- Genètica	3-4
5- Manifestacions clíniques	5-6
6- Classificació clínica	6-7
7- Diagnòstic	8
8- Diagnòstic diferencial	8
9- Tractament	8-11
10- Pronòstic	12
11- Protocol de cribratge	12-18
12- Conclusions	19-20
13- Bibliografia	21-24

1- Introducció

El retinoblastoma és el tumor intraocular més freqüent de la infància.

S'inicia per la mutació del gen RB1.^[1, 2, 3] La pèrdua constitucional d'un al·lel del gen RB1 predisposa l'individu a patir la malaltia i la pèrdua de l'altre al·lel d'una cèl·lula de la retina en desenvolupament inicia el cicle del retinoblastoma. Els nens amb història familiar de retinoblastoma tenen un risc elevat de desenvolupar la malaltia.

El diagnòstic precoç d'aquesta malaltia quan el tumor té unes dimensions petites augmenta de forma important les taxes de supervivència, manteniment de la visió i disminueix la necessitat de teràpies com ara la quimioteràpia, l'enucleació o la radioteràpia.^[4]

Es important establir estratègies sanitàries per poder millorar les possibilitats de supervivència i mantenir una bona qualitat de vida en els nens afectats de retinoblastoma.

2- Epidemiologia

El retinoblastoma és un tumor de les cèl·lules de la retina que es presenta durant la infància; representa aproximadament el 3% dels càncers en nens menors de 15 anys.

Dos terços dels casos de retinoblastoma són diagnosticats abans dels dos anys d'edat.^[5] Aproximadament, la incidència anual estimada és de 4 casos per 1 milió de nens menors de 15 anys; la incidència anual ajustada per edat en nens de 0 a 4 anys és de 10 a 15 casos per 1 milió (1 de cada 15.000-18.000 naixements vius).^[6]

Les majors mortalitats les trobem en regions subdesenvolupades on el nombre de naixements és molt elevat, el diagnòstic es produeix en fases avançades de la malaltia i on les teràpies de tractament més actuals no es troben disponibles. El 40-70% dels nens amb retinoblastoma a Àsia i Àfrica moren, envers el 3-5% d'Europa, el Canadà i els Estats Units.^{[5, 7].}

3- Terminologia

El retinoblastoma es presenta en dos formes: hereditàries i no hereditàries.

- Retinoblastoma hereditari

El retinoblastoma hereditari (també anomenat *heretable*, *familiar* o *germinal*) està associat a mutacions de la línia germinal (és a dir, mutacions que es produeixen a les cèl·lules reproductores del gen del retinoblastoma (RB1)). El terme *retinoblastoma heretable* inclou pacients amb malaltia bilateral, malaltia multifocal, aquells amb antecedents familiars positius i aquells amb mutacions germinals conegudes. Cal destacar que aproximadament el 15% dels casos de retinoblastoma unilateral també es deuen a mutacions de la línia germinal i són per tant hereditaris. A més, la majoria dels casos de retinoblastoma hereditari resulten de mutacions de nou i la història familiar és positiva en només un 25% aproximadament. Per tant, una història familiar negativa no exclou el retinoblastoma hereditari.

- Retinoblastoma no hereditari

El retinoblastoma no hereditari (també anomenat *no heretable*, *no familiar*, *esporàdic* o *somàtic*) resulta de mutacions somàtiques (és a dir, mutacions que es produeixen en cèl·lules no reproductives) del gen RB1. Els pacients amb retinoblastoma no heretable presenten una malaltia unilateral i unifocal, solen diagnosticar-se a una edat posterior en comparació amb casos hereditaris. Tot i que el terme *esporàdic* s'utilitza habitualment per descriure el retinoblastoma no hereditari, es tracta d'una terminologia errònia, ja que molts casos esporàdics (és a dir, casos sense antecedents familiars) es deuen a mutacions germinals noves i, per tant, són hereditaris.

4- Genètica

Des de fa dècades, se sap que un component genètic intervé en aquesta malaltia. El gen de susceptibilitat al retinoblastoma RB1 és un gen supressor del tumor. Codifica una proteïna amb una funció reguladora en el cicle del creixement cel·lular. Està situat al braç llarg del cromosoma 13q14.1 – q14.2. Els dos al·lels del gen del retinoblastoma han d'estar inactivats per al desenvolupament del tumor.^[8]

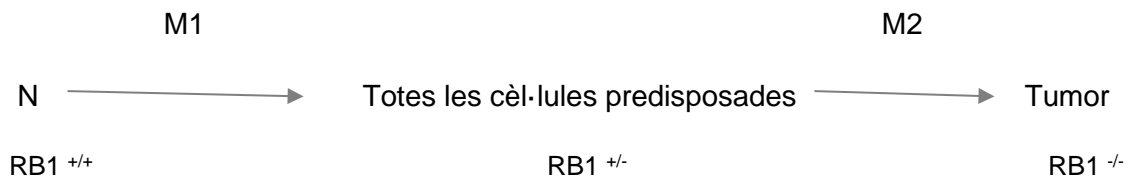
Knudson va descriure el mecanisme de *dos cops* per a la tumorigènesi en pacients amb retinoblastoma. Normalment es porten dos còpies actives del gen del retinoblastoma a les cèl·lules humanes. Les dos còpies han de ser mutades per donar lloc al desenvolupament del retinoblastoma. La mutació inicial inactiva una còpia del gen, aquesta mutació es pot produir en cèl·lules somàtiques o en la línia germinal. La segona mutació es produeix a les cèl·lules somàtiques. En la majoria dels casos, això es produeix per pèrdua d'heterozigositat.

Si la primera mutació es produeix a les cèl·lules germinals, el pacient té un retinoblastoma hereditari. Els casos germinals representen aproximadament 1/3 dels casos de retinoblastoma.^[8] Els pacients amb malaltia germinal solen tenir tumors bilaterals i multifocals. També tenen un risc significativament superior a desenvolupar tumors secundaris, inclosos els tumors neuroendocrins primitius del cervell (l'anomenat *retinoblastoma trilateral*). Finalment, la seva descendència tindrà un risc més gran de desenvolupar retinoblastoma, ja que aquest tret es transmet de manera autosòmica dominant amb alta penetrància (90%).^[9] Si la mutació del gen RB1 es produeix en una cèl·lula somàtica de la retina en desenvolupament, aquesta no és heretable.

La majoria dels tumors unilaterals són esporàdics i no hereditaris, però no sempre és així. Aproximadament el 15% dels casos unilaterals es produeixen en individus amb mutacions germinals.^[8] A més, alguns pacients poden presentar inicialment malaltia unilateral, però posteriorment progressar a una afectació bilateral. Determinar si la mutació inicial és de la línia germinal és important per a la gestió clínica d'aquests pacients, ja que són necessaris exàmens de vigilància regulars i exhaustius d'ambdós ulls.

Tant en un retinoblastoma hereditari com no hereditari, les mutacions bial·lèliques del gen supressor del tumor RB1 inicien el creixement del tumor (Figura 1). En el retinoblastoma hereditari, la primera mutació RB1 (M1) és constitucional, i predisposa el nen a desenvolupar tumors de retina. Les mutacions somàtiques (M2) en una o més cèl·lules de la retina inicien el creixement del tumor.

Retinoblastoma hereditari



Retinoblastoma no hereditari

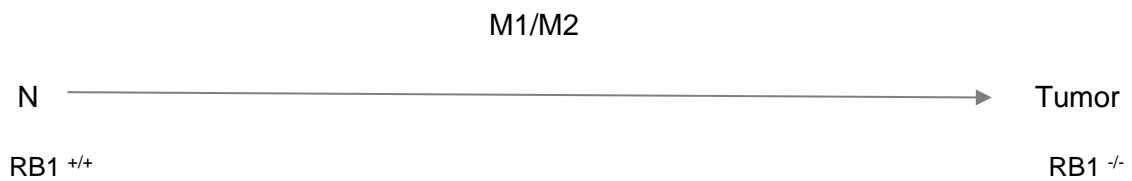


Figura 1

Llegenda

- N = normal.
- RB1^{+/+} = 2 al·lels RB1 normals.
- M1 = mutació RB1 constitucional.
- RB1^{+/-} = un al·lel mutat, un al·lel normal.
- M2 = mutació RB1 somàtica.
- RB^{-/-} = 2 al·lels mutats.

5- Manifestacions clíniques

Les manifestacions clíniques oftalmològiques del retinoblastoma més freqüents són les següents:

- 1- Leucocòria
- 2- Estrabisme
- 3- Proptosi
- 4- Inflamació palpebral
- 5- Hipopi
- 6- Glaucoma

Leucocòria

La leucocòria és el signe inicial més comú del retinoblastoma^[7, 8, 9] i apareix per primera vegada quan el tumor encara es troba dins de l'ull. El tumor de color blanc reflecteix la llum i bloqueja el reflex vermell de la retina (Figura 2). El retinoblastoma roman intraocular en la seva primera etapa de la malaltia, si es detecta durant els primers 3-6 mesos després del primer signe de leucocòria les taxes de supervivència i manteniment de la visió són majors.

Cal insistir que la leucocòria no és un signe únic de retinoblastoma ja que pot indicar altres condicions oculars que exposarem en l'apartat de diagnòstic diferencial.



Figura 2

Estrabisme

L'estrabisme es defineix com l'afecció de la vista en què els eixos visuals no són paral·lels en la posició primària de la mirada o en què un ull no pot seguir l'altre en els seus moviments. Aquesta manifestació clínica no és tan freqüent ja que es troba en fases més avançades de la malaltia, ja sigui per no fixació de la mirada (afectació macular del tumor) o bé per ocupació de l'espai orbitari.

Proptosi

La proptosi, o també coneguda com a *exoftàlmia*, és el desplaçament del globus ocular cap endavant. La seva incidència és molt menor ja que aquesta s'observa en casos avançats de la malaltia.

Inflamació palpebral

L'edema o inflamació palpebral és una resposta inflamatòria del teixit orbitari i periorbitari subjacent al tumor. La seva incidència és baixa.

Hipopi

L'hipopi són cèl·lules que objectiven una reacció inflamatòria dins de la cambra anterior de l'ull i es pot observar en fases avançades de la malaltia.

Glaucoma

El glaucoma es defineix com l'augment de la pressió intraocular que provoca l'enduriment del globus ocular i l'atròfia del nervi òptic. En el cas del retinoblastoma aquesta manifestació s'observa en fases avançades de la malaltia.

6- Classificació clínica^[11,12,13]

La classificació de l'extensió del tumor en la presentació de la malaltia és fonamental per a l'avaluació del pronòstic, la predicció de resultats, el tractament inicial, el tractament adjuvant i la possible inclusió dels pacients en assaigs clínics.

Actualment es recomana la classificació internacional del retinoblastoma intraocular (IIRC) de cada ull per a l'extensió de la malaltia intraocular i l'ús de la setena edició del Comitè Conjunt Americà sobre el Càncer i la Unió Internacional Contra el Càncer (classificació clínica TNM) per avaluar la totalitat del pacient en funció de la malaltia extraocular.^[14] (Figura 3)



Figura 3

Classificació internacional del retinoblastoma

La classificació internacional del retinoblastoma intraocular divideix els retinoblastomes intraoculars en 5 grups, (grup A - grup E) en funció de l'extensió del càncer i de les possibilitats que es pugui salvar l'ull mitjançant les opcions terapèutiques actuals.

Grup A

Tumors petits (no més de 3 mil·límetres [mm]) que només es troben a la retina i no se situen en estructures importants com el disc òptic i/o la màcula.

Grup B

Altres tumors inclús majors de 3 mm, propers al disc òptic i/o a la màcula o bé acompanyats amb fluid a l'espai subretinal.

Grup C

Tumors ben definits < 3mm amb petites quantitats de propagació a l'espai subretinal (sembra subretinal) o propagació al vitri (sembra vítria).

Grup D

Tumors >3mm o mal definits, amb sembra vítria o subretinal generalitzada. Pot anar acompanyat d'un desprendiment de retina.

Grup E

El tumor ocupa més del 50% del globus ocular. Pot anar acompanyat de glaucoma neovascular, hemorràgia i/o l'extensió del tumor al nervi òptic o a la cambra anterior de l'ull.

Classificació clínica TNM

T: La mida del tumor principal (primari) i la distància que ha crescut dins i fora de l'ull.

N: Si el càncer ha arribat o no als ganglis limfàtics propers al cap o al coll.

M: Si el càncer ha produït metàstasi a parts distants del cos, com la medul·la òssia, el cervell, el crani o als ossos.

H: Si el nen té o no la forma hereditària de retinoblastoma.

7- Diagnòstic

El diagnòstic del retinoblastoma és fonamentalment clínic mitjançant l'exploració oftalmològica amb oftalmoscòpia indirecta i/o biomicroscòpia amb làmpada de fenedura.^[15] Tanmateix, en molts casos, estudis secundaris com l'angiografia, l'ecografia ocular, la tomografia computeritzada (TAC) i la ressonància magnètica (RMN) poden proporcionar informació valuosa de diagnòstic, especialment en els casos que són atípics.

8- Diagnòstic diferencial^[16, 17]

El signe més freqüent del retinoblastoma, com hem explicat anteriorment, és la leucocòria, que hauria de fer que el metge pensés immediatament en un retinoblastoma. Tanmateix, el diagnòstic diferencial inclou altres entitats com ara una cataracta, la malaltia de Coats, la retinopatia de la prematuritat, la toxocariosi, el coloboma coroidal, l'hemorràgia vítria, les fibres nervioses mielinitzades i altres tumors de la retina com el hamartoma astrocític. Les opacitats corneals també poden produir un reflex blanc, però es pot diferenciar fàcilment mitjançant l'exploració clínica.

Diferenciar el retinoblastoma de condicions com la malaltia de Coats, la vasculatura fetal persistent o la toxocariosi pot ser un repte clínic.

9- Tractament^[18]

Històricament, el retinoblastoma extraocular era gairebé fatal. Si el retinoblastoma romania restringit a l'òrbita, només hi havia una taxa de supervivència del 10% i els casos de supervivència amb retinoblastoma metastàtic eren anecdòtics. No obstant això, a mesura que els règims de tractament han millorat, el pronòstic ha augmentat de forma exponencial.

El tractament del retinoblastoma ha evolucionat notablement respecte al segle passat i s'ha tornat cada vegada més complex.

Tractament general

Les prioritats en el tractament del retinoblastoma són preservar la vida, preservar el globus ocular i preservar la visió, en aquest ordre específic. Minimitzar els efectes secundaris i les complicacions del tractament també té una importància cabdal en aquests pacients. L'enucleació continua sent el tractament definitiu del retinoblastoma intraocular, particularment en la majoria dels pacients que presenten afectació unilateral. Tanmateix, la pèrdua d'un ull està associada a un estigma social significatiu. A més, l'enucleació bilateral

és una opció devastadora per als pacients afectats bilateralment.^[19, 20] Entre les modalitats de tractament que poden tenir èxit s'hi inclouen: la quimioteràpia sistèmica amb consolidació focal, la quimioteràpia intraarterial i per a petits tumors, teràpia localitzada destructiva (criopèxia, fotocoagulació làser, hipertèmia i irradiació mitjançant una placa). Actualment, s'intenta evitar la radioteràpia externa, que va ser el tractament d'elecció per evitar l'enucleació durant els anys 1990, ja que produeix efectes secundaris importants com són el risc de neoplàsies secundàries i problemes estètics facials, tot i que encara és una opció en els tumors recurrents.

Tractament mèdic del retinoblastoma intraocular

Radioteràpia de placa (braquiteràpia)

A causa de les possibles complicacions de la radioteràpia externa, la braquiteràpia mitjançant una placa es va anar convertint gradualment en una millor opció terapèutica, principalment per als retinoblastomes localitzats de mida mitjana.^[21, 22] Aquesta tècnica continua essent un valuós complement com a tractament primari o secundari per a casos seleccionats. Una placa radioactiva dissenyada a mida, generalment de iode-125, se sutura a l'escleròtica directament sobre la base del tumor.

Crioteràpia

La utilització de fred local mitjançant la crioteràpia s'utilitza sobretot en els tumors més localitzats que se situen entre l'equador i l'extrema perifèria de la retina (ora serrata). S'utilitza un triple barrera circumdant a la lesió mitjançant l'oftalmoscopi indirecte. Actualment és una tècnica utilitzada de forma rutinària com a tractament adjuvant a altres teràpies.

Fotocoagulació làser ARGÓ

La fotocoagulació mitjançant làser ARGÓ va esdevenir molt important en el tractament de lesions tumorals petites situades a pol posterior i en els tumors de mida major per destruir els vasos sanguinis que nodreixen el tumor i induir-ne així la regressió.^[23, 24] Actualment ha quedat en un segon terme en utilitzar la termoteràpia transpupil·lar.

Termoteràpia transpupil·lar (TTT)

És un mètode molt important de tractament en els retinoblastomes petits que es troben localitzats al pol posterior de l'ull. Proporciona calor directa al tumor i produeix una cicatriu de menor mida que la tècnica de crioteràpia. S'utilitza molt sovint com a tècnica adjuvant a la quimioteràpia intravenosa i/o a la braquiteràpia.^[25]

Quimioteràpia

La quimioteràpia sistèmica es pot utilitzar com a tractament primari o secundari per controlar el retinoblastoma intraocular o bé per prevenir les metàstasis, el pinealoblastoma i minimitzar el risc de tumors secundaris.^[26]

La quimioteràpia sistèmica s'administra conjuntament amb la teràpia de consolidació focal. Aquest plantejament de tractament s'anomena *quimioeducació* ja que l'objectiu és reduir la mida del tumor. El fet de disminuir el tumor augmenta l'èxit de les teràpies focals, que tenen menys èxit amb els tumors més grossos.^[27] Avui en dia, la quimioteràpia sistèmica, aplicada conjuntament amb la teràpia local, és una de les principals opcions en el maneig del retinoblastoma.^[28]

Els agents més utilitzats són la vincristina, l'etoposid i el carboplatí, entre d'altres.^[29] Basada en la classificació internacional del retinoblastoma, la quimioteràpia és efectiva per salvar el globus ocular en un 100% en els pacients del grup A, un 94% del grup B, un 90% del grup C, un 47% del grup D i un 25% del grup E.^[30, 31] Per als classificats en els grups D i E s'utilitza la quimioteràpia intraarterial com a tractament adjuvant. Amb què s'aconsegueixen unes taxes de supervivència del globus ocular pròximes al 60%.^[30]

Quimioteràpia intraarterial

Actualment les teràpies per combatre el retinoblastoma busquen noves opcions terapèutiques amb la mateixa i/o millor eficàcia juntament amb menys efectes secundaris; aquest és un clar exemple de la quimioteràpia intraarterial.

La quimioteràpia intraarterial supraseductiva permet aplicar quimioteràpia localitzada al tumor i preservar l'estructura anatòmica ocular. Consisteix a introduir un catèter a l'artèria femoral del nen que es dirigeix cap a l'artèria oftàlmica per administrar la quimioteràpia de forma directa. Aquesta tècnica fa que els agents quimioterapèutics difonguin millor al tumor i es redueix així la dosi de quimioteràpia que rep l'organisme. Així aconseguim disminuir els efectes secundaris i millorar la qualitat de vida del pacient.

Si observem la sèrie de Shields *et al.*, mitjançant quimioteràpia intraarterial com a tractament primari van aconseguir el manteniment del globus ocular en un 72% i un 62% si s'aplicava com a tractament secundari.^[32] Si ho distribuïm per grups de classificació, en els grups B i C es van aconseguir ràtios d'eficàcia del 100%, en el grup D del 94% i en el grup E d'un 36%.^[33]

Injecció periocular de quimioteràpia

La injecció periocular de quimioteràpia s'ha utilitzat per al control del retinoblastoma, sobretot com a teràpia adjuvant de la quimioteràpia sistèmica. La injecció periocular produeix concentracions a l'humor vitri als 30 minuts de 6-10 vegades majors que en la teràpia intraarterial.

Injecció intravíttria de quimioteràpia

La injecció intravíttria de quimioteràpia s'ha acceptat com a tractament de les sembres de tumor en el vitri.^[34,35] La tècnica consisteix a injectar de forma directa dins de la cavitat ocular via pars plana. La major part de tractaments utilitzats són mefalan, topotecan i/o metotrexat. El major risc d'aquest tractament és la sembra tumoral a l'espai orbitari en retirar l'agulla. Les taxes de control en pacients amb sembres vítries recurrents en petites series són pròximes al 100% amb mefalan, amb mínima toxicitat ocular.^[36]

Tractament quirúrgic del retinoblastoma intraocular

Els pacients amb estadis avançats de la malaltia i ulls que progressen malgrat els tractaments conservadors requereixen enucleació. L'enucleació es defineix com la extirpació del globus ocular; una vegada realitzada la cirurgia, el globus ocular és enviat per a una avaluació anatomopatològica, que té una importància clínica fonamental ja que determina si hi ha factors de risc patològics per a la propagació extraocular.

Els factors de risc patològics que s'han identificat inclouen: invasió coroidal, invasió posterior del nervi òptic, invasió escleral i afectació de la cambra anterior.

Si hi ha factors de risc, cal considerar la quimioteràpia adjuvant per disminuir el risc de recaiguda extraocular. En el moment de l'enucleació se situa un implant orbitari una mica més gros per tal d'afavorir el desenvolupament normal de l'òrbita pediàtrica i a posteriori es fabricarà una pròtesi ocular a mida per a cada pacient. Actualment la qualitat d'aquestes pròtesis és molt alta i produeix uns resultats estètics òptims. Els pacients que tinguin un ull enucleat continuaran un protocol de seguiment estricte per avaluar l'ull contra lateral.

10- Pronòstic

Amb els mètodes actuals de tractament el pronòstic dels pacients amb retinoblastoma ha augmentat de forma exponencial. En països desenvolupats la taxa de curació del retinoblastoma és de més del 95%; un punt fonamental per assolir aquesta xifra és el diagnòstic i el tractament precoç.

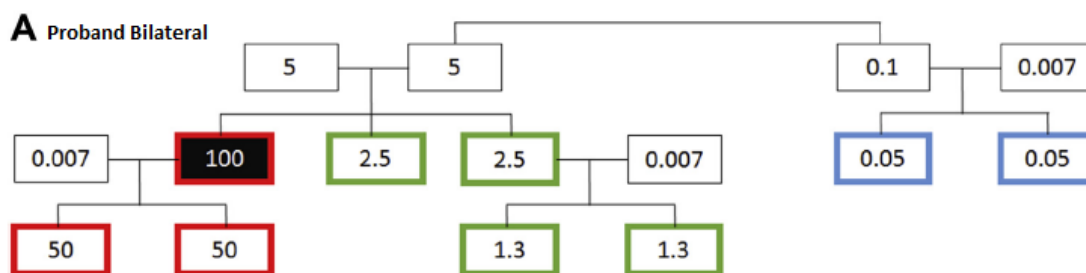
11- Protocol de cribratge^[37]

La declaració de l'acadèmia americana de pediatria recomana que tots els noutats hagin de fer un examen del reflex vermell abans de l'alta hospitalària.^[38] La prova la realitza el neonatòleg/pediatre en una habitació poc il·luminada o fosca amb un oftalmoscopi directe o un retinoscopi a una distància d'uns 40-60 cm aproximadament.

La leucocòria és la presentació més freqüent del retinoblastoma, i tots els nadons o nens amb un reflex vermell anormal requereixen derivació immediata a un oftalmòleg especialitzat en exàmens pediàtrics.

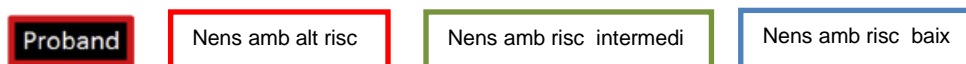
L'any 2018 l'acadèmia americana d'oftalmologia va emetre l'informe de consens de l'associació americana d'oftalmòlegs-oncòlegs amb el protocol a seguir en el cribratge de retinoblastoma.

En un primer terme s'ha d'estimar el risc de desenvolupar retinoblastoma, que es determinarà inicialment per la relació de l'infant amb el membre de la família que ha estat diagnosticat de retinoblastoma (proband) (Figures 4 i 5, Taula 1).



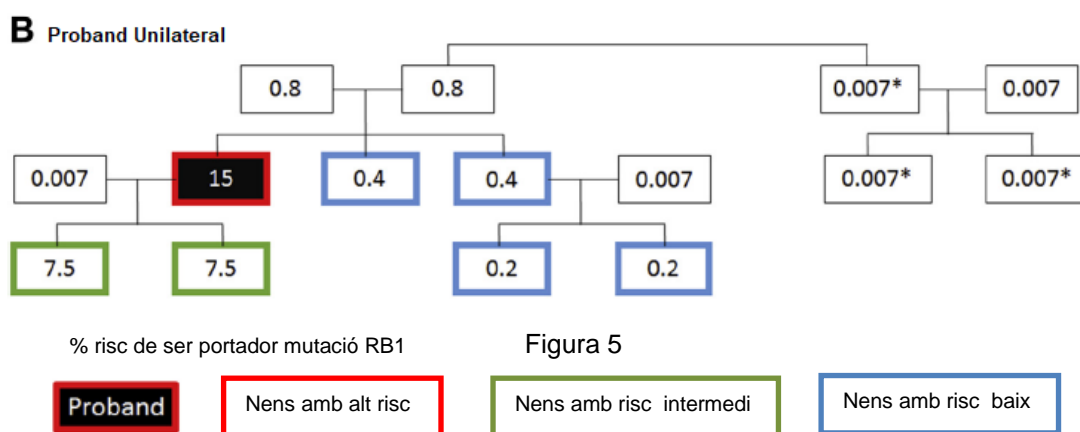
% risc de ser portador mutació RB1

Figura 4



A. Tots els probands amb malaltia bilateral tenen una mutació RB1 constitucional. Tot i això, freqüentment la mutació RB1 és una mutació que apareix de nou en el nen amb retinoblastoma. La majoria dels nens amb retinoblastoma bilateral són la primera persona de la família a desenvolupar la malaltia.

Abans de fer un test genètic del pacient, es pot calcular el risc que tenen els familiars de desenvolupar retinoblastoma a partir de les dades d'un gran nombre de famílies. En aquest gràfic es mostra el percentatge de risc que tenen els familiars de ser portadors de l'al·lel mutant del proband.



B. Els probands amb afectació unilateral i sense història familiar de retinoblastoma tenen un 15% de risc per ser portadors de la mutació a l'al·lel RB1. El risc de les terceres i quartes generacions* de patir retinoblastoma en probands unilaterals decreix fins a xifres de 0,003% i 0,001% respectivament, fet que suposa menys risc que la població general 0,007% (1:15 000 naixements vius).

Taula resum: càlcul del risc de ser portador de la mutació a l'al·lel RB1 respecte al proband (%)

Parentiu del proband	Proband bilateral (100%)	Proband unilateral (15%)
Fill/filla	50	7,5
Pare/mare	5	0,8
Germà/germana	2,5	0,4
Nebot/neboda	1,3	0,2
Oncle/tia	0,1	0,007*
Cosí/ina primer/a	0,05	0,007*
Població general	0,007	0,007

Taula 1

Aquest risc es calcula abans de realitzar l'estudi genètic o bé en casos en què aquests estudis no es poden fer; aquesta estimació del risc definirà el seguiment que s'haurà de dur a terme a l'infant.

Tot i això, el risc dels fills individuals es pot definir amb més precisió mitjançant l'anàlisi genètica de la família. Generalment es comença l'estudi amb el membre de la família afectat de retinoblastoma (proband), buscant mutacions a l'al·lel RB1 per identificar la heretabilitat; si aquest és hereditari, la mutació causant es busca de forma específica als familiars en situació de risc (Figura 6).

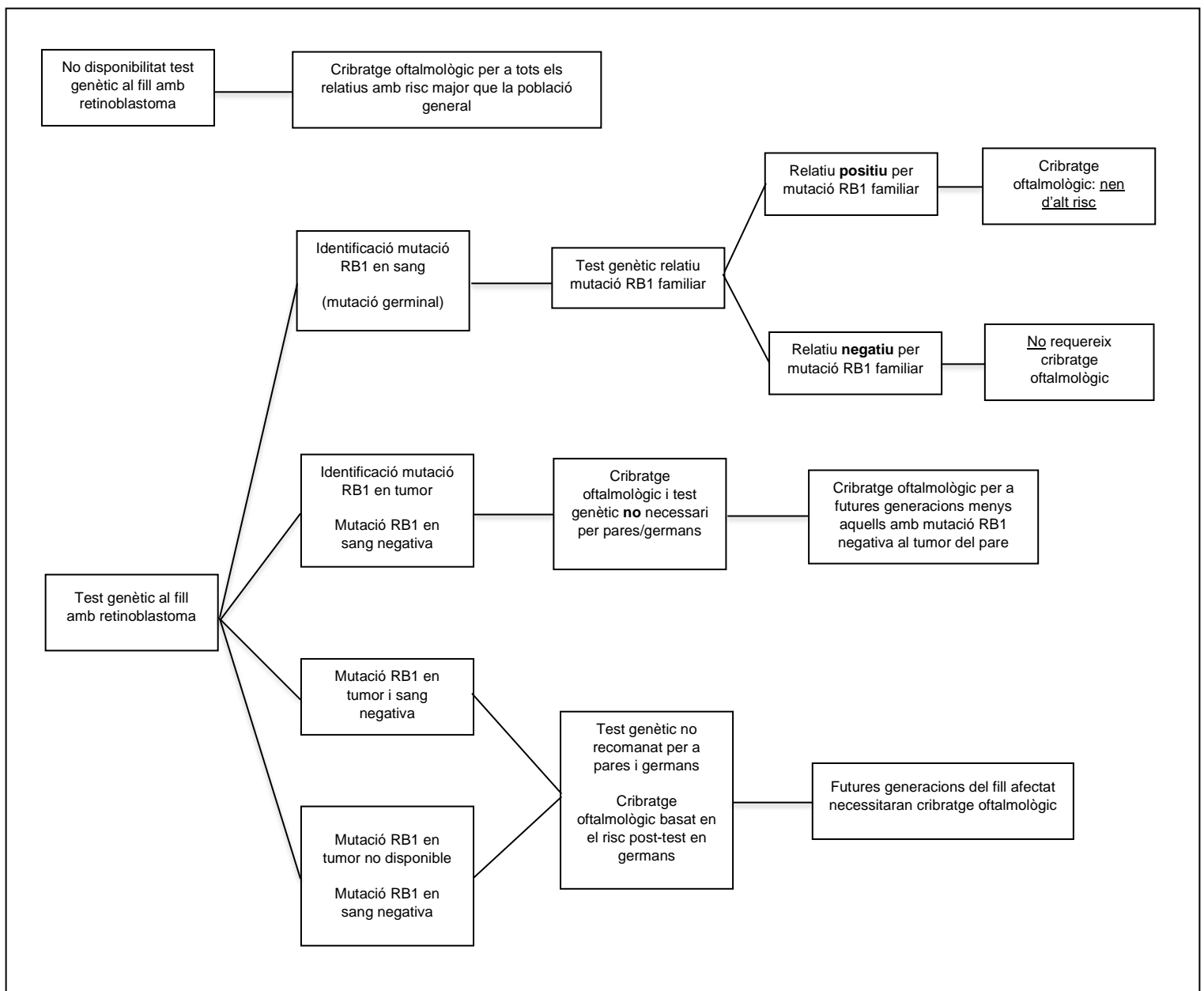


Figura 6

Les proves genètiques permeten identificar els nens amb alt risc de desenvolupar retinoblastoma. Aquests nens entraran dins d'un protocol de seguiment més estricte. Tanmateix, cal destacar que la majoria de familiars amb risc que no porten la mutació RB1 no requereixen cap tipus de seguiment específic.^[39]

L'estudi genètic del fill afectat o dels membres adults de la família també és important per calcular el risc de desenvolupar retinoblastomes addicionals i/o tumors secundaris en individus amb mutacions germinals RB1, ja que aquests tenen un risc més elevat de desenvolupar aquestes malalties al llarg de la vida.^[40]

L'amniocentesi o altres formes de diagnòstic prenatal estan actualment disponibles per a parelles en les quals s'ha detectat una mutació RB1 a la família.

L'objectiu d'aquesta declaració de consens és proporcionar un protocol d'actuació en el cribratge de retinoblastoma oftalmològic. L'objectiu principal és la detecció precoç del retinoblastoma en nens amb risc. Al llarg de la història s'ha destacat, fins i tot, en nacions desenvolupades, un buit en el coneixement entre oftalmòlegs i altres professionals de la salut pel que fa al risc de retinoblastoma familiar.^[41]

Una bona formació als membres de la salut implicats és cabdal per als nens amb antecedents familiars de retinoblastoma, ja que aquests han de rebre una assistència sanitària òptima, assessorament genètic, amb proves i cribratges adequats al seu tipus de patologia.

Mètodes

El grup de consens va ser escollit entre els membres de l'associació americana d'oncòlegs i patòlegs oftàlmics (AAOOP), on també s'inclouïen experts representatius de l'àmbit de l'oftalmologia, l'anatomia patològica i la genètica especialitzats en retinoblastoma. L'equip d'experts representa grans centres de tractament del retinoblastoma als Estats Units (JWK, DSG, PCB, BPM, SEP i CLS) i el Canadà (BLG) i un centre regional de retinoblastoma més petit (AHS).

El grup es va convocar durant la reunió de l'AAOOP a Barcelona al novembre del 2015 amb el suport de la mateixa AAOOP i de l'associació americana d'oftalmologia pediàtrica i estrabisme. Abans de la discussió es va fer una enquesta inicial d'estratègies de cribratge oftalmològic, incloses preguntes sobre freqüència i tipus de cribratge utilitzat en els diferents centres, i es va observar que entre aquests les estratègies utilitzades eren molt diferents. Tot i això, es van identificar punts clau de consens i després de diversos debats es va determinar un calendari bàsic de detecció del retinoblastoma. (Figura 7)

Guies de cribratge en retinoblastoma familiar

Cat. Risc	% risc	Calendari d'exploració oftalmològica basat en edat d'un fill no afectat							
		Naixement fins a 8 setmanes*	> 8 setmanes a 12 setmanes	> 3 mesos a 12 mesos	> 12 mesos a 24 mesos	> 24 mesos a 36 mesos	> 36 mesos a 48 mesos	> 48 mesos a 60 mesos	5-7 anys
Risc alt	> 7.5	Cada 2-4 setmanes	Mensual	Cada 2 mesos	Cada 3 mesos	Cada 4 mesos	Cada 6 mesos	Cada 6 mesos	Cada 6 mesos
Risc intermedi	1-7.5	Mensual	Cada 2 mesos	Cada 3 mesos	Cada 4-6 mesos	Cada 4-6 mesos	Cada 4-6 mesos	Cada 4-6 mesos	Cada 6 mesos
Risc baix	< 1	Mensual	Cada 3 mesos	Cada 4 mesos	Cada 6 mesos	Cada 6 mesos	Cada 6 mesos	Cada 6 mesos	Anual
Població general	0.007	Cribatge amb pediatra							



Exploració oftalmològica a la consulta.



Exploració oftalmològica a la sala d'operacions amb anestèsia general.

Figura 7

Mitjançant l'ús del sistema basat en evidència ABCD dissenyat per Shekelle *et al.*,^[42] s'han classificat totes les recomanacions de la lletra A a la D.

Resultats

Es va definir un pacient *de risc* com a persona amb antecedents familiars de retinoblastoma en pare/mare, germà o relatiu de primer o segon grau.

Les principals recomanacions del grup de treball del consens van incloure el següent:

1. Tots els nens amb un risc elevat de retinoblastoma per sobre del risc de la població general requereix un examen de fons d'ull dilatat de forma seriada per un oftalmòleg amb experiència en retinoblastoma. Depenent de l'estructura hospitalària i dels recursos disponibles, això pot fer-ho: un oncòleg ocular, un oftalmòleg pediàtric, un oftalmòleg especialista de retina o un oftalmòleg integral (grau D).
2. És necessari un cribratge clínic precoç i freqüent als nadons amb un risc elevat; aquests exàmens es podran anar separant amb el pas del temps a mesura que els nens es facin grans (grau C).
3. Recomanem fer un cribratge per a nens amb risc des del naixement fins als 7 anys d'edat. Després dels 7 anys, no es recomana continuar amb el cribratge en aquells nens asimptomàtics, tret que siguin portadors d'una mutació a l'al·lel RB1. Es recomana als individus portadors d'una mutació a l'al·lel RB1 ser controlats de forma indefinida amb exàmens oftalmològics cada 1 o 2 anys després dels 7 anys de vida. Un únic examen de fons d'ull dilatat per valorar una regressió espontània asimptomàtica del retinoblastoma o retinoma es recomana per a tots els familiars de primer grau del proband, incloent-hi germans grans si es desconeix el seu estat genètic (grau C).
4. El consell i les proves genètiques evidencien de forma precisa el risc de desenvolupar retinoblastoma en nens amb antecedents familiars de la malaltia, també millora els resultats de cribratge i redueix els costos. Per tant, és justificat posar la prova a disposició a tots els pacients amb història personal de retinoblastoma i aquells amb antecedents familiars. L'avaluació genètica s'hauria d'iniciar tant si l'afectació del familiar és unilateral o bilateral ja que tots dos tenen una risc substancial de ser hereditaris (grau C).
5. Per optimitzar l'atenció d'aquests pacients, l'estratificació precoç en funció del risc de desenvolupar retinoblastoma segons la seva relació amb el proband i especificar de forma més precisa aquest risc mitjançant proves genètiques han de ser mecanismes inicials en l'estudi d'aquests pacients. Nens amb alt risc de desenvolupar retinoblastoma requereixen

un cribratge més freqüent, entre els quals es poden incloure exàmens sota anestèsia general (grau C).

6. Es recomana que les proves genètiques es facin en laboratoris clínics certificats amb experiència en proves genètiques de retinoblastoma, ja que la sensibilitat pot variar segons el laboratori. Una vegada realitzat el test genètic, el càlcul del risc el fa un genetista, tenint en compte la sensibilitat estimada del laboratori. Una vegada obtingut el resultat es classificarà la categoria de risc clínic (alt, intermedi, baix o risc de població) (grau B).

7. Les decisions relatives al mètode d'exploració (exàmens sota anestèsia general o bé examen sense sedació a consulta) són complexes i han de ser decidides pel metge amb discussió amb la família del nen. La preferència de la majoria dels centres clínics que contribueixen a aquesta declaració de consens està reflectida a la figura 7. Els mateixos centres decideixen segons els recursos disponibles i les preferències de l'equip clínic. Els exàmens sota anestèsia general són recomanats per a qualsevol nen que no pugui col·laborar prou per poder explorar la retina de forma correcta (grau D).

8. Els examinadors han de ser conscients que, sovint, en nounats la presentació inicial del tumor és a pol posterior, però a mesura que avança el temps la ubicació del tumor passa a ser perifèrica (grau B).

9. El calendari d'exploració presentat a la figura 7 representa directrius generals i reflecteix un calendari d'exàmens d'un nen amb risc quan no hi ha hagut lesions. Pot ser oportú examinar alguns nens amb més freqüència (grau D).

12- Conclusions

La detecció precoç del retinoblastoma és fonamental per aconseguir millors resultats visuals i de supervivència en els nens afectats per aquesta patologia. El consens actual del panell d'experts en retinoblastoma serveix de base per a un bon cribratge, presentant un calendari específic per al risc estratificat per a cada pacient. El cribratge sistemàtic amb nens amb risc elevat amb història familiar de retinoblastoma té dos propòsits:

1. Proporcionar un mètode per detectar la malaltia en estadis precoços.
2. Centrar l'atenció en els nens amb un nivell de risc elevat de desenvolupar retinoblastoma. Tanmateix, reduir de forma sistemàtica avaluacions innecessàries per als nens de baix risc o risc inexistent respecte a la població general.

El consell genètic és important en els pacients amb antecedents familiars de retinoblastoma. Els resultats poden indicar un risc molt elevat per desenvolupar la malaltia, que s'aproxima al 100% si es troba una mutació a l'al·lel RB1 o, alternativament, si és negatiu, el nen es pot estratificar en el mateix risc de la població general i ja no necessitaria cap cribratge oftalmològic.

Es recomana tenir un professional genetista implicat en l'assessorament de les famílies donada la complexitat de la interpretació de les proves genètiques.^[43] Tot i que està fora de l'àmbit d'aquestes guies, és important tenir en compte que el consell genètic previ a la fecundació i les proves genètiques respecte a l'al·lel RB1 prenals mitjançant l'amniocentesi estan disponibles per a les parelles amb antecedents familiars de mutació coneguda a l'al·lel RB1.

Les directrius presentades pretenen crear un enfocament estructurat de l'atenció en aquest tipus de pacient en la qual s'estratifica el risc mitjançant la relació amb el membre de la família afectat (proband), que determina inicialment la freqüència de cribratge i les proves genètiques a realitzar. Aquest enfocament inicial permet als clínics proporcionar una intervenció immediata, planificant un pla d'atenció individualitzat en funció del risc previst per a cada nen. L'estratificació del risc i, per tant, les recomanacions finals es poden perfeccionar després d'obtenir els resultats genètics, ja que aquests poden tardar diverses setmanes. Les directrius proporcionades en aquest article representen objectius òptims per detectar nens en situació de risc.

L'objectiu d'aquesta guia de cribratge és conscienciar metges d'atenció primària, pediatres i oftalmòlegs per optimitzar l'atenció d'aquests pacients. Creant un enfocament més uniforme de l'atenció per a nens amb antecedents familiars de retinoblastoma, assegurant

així que els nens rebin un assessorament genètic adequat en el moment oportú i un cribatge de retinoblastoma familiar òptim.

Bibliografia

- 1) Comings DE. A general theory of carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1973; 70: 3324–28.
- 2) 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.
- 3) Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 820–23.
- 4) Krishna SM, Yu GP, Finger PT. The effect of race on the incidence of retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009;46:288-293.
- 5) Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649. Also available online. Last accessed August 09, 2019.
- 6) Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. Br J Ophthalmol 2009; 93: 1129–31.
- 7) Menon BS, Alagaratnam J, Juraida E, Mohamed M, Ibrahim H, Naing NN. Late presentation of retinoblastoma in Malaysia. Pediatr Blood Cancer 2009; 52: 215-17.
- 8) Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. Retina. 2004 Dec;24:828-48.
- 9) Shields JA, Shields CL. Ocular tumors. A text and atlas. Philadelphia, PA: Saunders; 1992. p.311-12.
- 10) Finger P, Harbour J, Murphree A et al. Chapter 52: retinoblastoma. Edge SB Byrd DR Compton CC Fritz AG Greene FL Trotti A AJCC Cancer Staging Manual, 7th edn. Springer Science and Business Media, Berlin 2010: 561-568
- 11) Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin North Am 2005;18:41–53.
- 12) Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. Curr Opin Ophthalmol 2006;113:2080–2086.
- 13) Shields CL, Au A, Czyz C, et al. The International Classification of Retinoblastoma (ICRB) predicts chemoreduction success. Ophthalmology 2006;113:2276–2280.
- 14) Lin P, O'Brien JM. Frontiers in the Management of Retinoblastoma. Am J Ophthalmol 2009; 148: 142-8.
- 15) Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. Eye (Lond) 2013;27(2):253–264.

- 16) Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, et al. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. *Ophthalmology* 2013;120(2):311–316.
- 17) Shields JA, Shields CL, Honavar SG, et al. Clinical variations and complications of coats disease in 150 cases: The 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001;131:561–571.
- 18) Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: Advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:203–212
- 19) Shields JA, Shields CL, DePotter P. Enucleation technique for children with retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;29:213–215.
- 20) Shah SU, Shields CL, Lally SE, et al. Hydroxyapatite orbital implant in children following enucleation: Analysis of 531 sockets. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2015; 31(2):108–114.
- 21) Shields CL, Minelli S, Shields JA, et al. Plaque radiotherapy for retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology* 1993;100:216–224.
- 22) Shields CL, Shields JA, Minelli S, et al. Regression of retinoblastoma after plaque radiotherapy. *Am J Ophthalmol* 1993;115:181–187.
- 23) Shields JA, Shields CL, Parsons H, et al. The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:205–208.
- 24) Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:317–322.
- 25) Shields CL, Santos C, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:885–893.
- 26) Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:24–31.
- 27) Shields JA, Shields CL, De Potter P. Photocoagulation of retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin.* 1993;33:95-9.
- 28) Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, et al. Chemoreduction in the initial reduction of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1330-8
- 29) Shields CL, Lally SE, Leahey A, et al. Targeted retinoblastoma management. When to use intravenous, intra-arterial, subtenon's, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(5):374–385.

- 30) Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 2006;113:2276–2280.
- 31) Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, et al. Management of Advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. *Retina* 2013;33(10):2103–2109
- 32) Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma. Four year experience. *Arch Ophthalmol* 2011;129:732–737.
- 33) Shields CL, Manjandavida FP, Pieretti G, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: Outcomes based on the International Classification of Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2014;121:1453–1460.
- 34) Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: From prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1078–1083.
- 35) Ghassemi F, Shields CL, Ghadimi H, et al. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(8):936–941.
- 36) Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, et al. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(3):319–325.
- 37) Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL, et al. Screening children at risk for retinoblastoma: consensus report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists *Ophthalmology*. 2018;125:453-458).
- 38) American Academy of Pediatrics policy statement- Red Reflex Examination in Neonates, Infants, and Children. *Pediatrics* 2008;122: 1401-1404.
- 39) Richter S, Vandezande K, Chen N, et al. Sensitive and efficient detection of RB1 gene mutations enhances care for families with retinoblastoma. *Am J Hum Genet*. 2003;72:253-269.
- 40) MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, et al. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004. *Br J Cancer*. 2013;108:2455-2463.
- 41) Rothschild PR, Lévy D, Savignoni A, et al. Familial retinoblastoma: fundus screening schedule impact and guideline proposal. A retrospective study. *Eye (Lond)*. 2011;25:1555-1561.
- 42) Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing guidelines. *BMJ*. 1999;318:593-596.

43) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-424.