

CAPÍTULO
5.13**Retinoblastoma. Futuro y conclusiones***Guillermo Luis Chantada*

En países de altos ingresos, más del 95% de los niños y niñas con retinoblastoma logran curarse y una proporción creciente lo hace manteniendo la visión.

En las últimas dos décadas ha habido enormes avances en el conocimiento de la biología y el tratamiento del retinoblastoma. Tal como ocurrió con otros tumores pediátricos, los avances en el conocimiento de la biología del retinoblastoma revelaron su origen celular a partir de las células precursoras del cono, pero al mismo tiempo, fue evidente una heterogeneidad tumoral a nivel genómico que incluye la posibilidad de distintos orígenes celulares así como un distinto comportamiento biológico. En los últimos años, estudios multiómicos revelaron la presencia de al menos dos subgrupos moleculares de retinoblastoma con diversa capacidad de diseminación. Incluso, se ha identificado un subgrupo de pacientes con retinoblastoma que no poseen una evidente alteración del gen *RB1*, sino que su tumorigénesis parece mediada por la amplificación del oncogén *MYCN*. Se ha reportado que existe una heterogeneidad tumoral a nivel genómico y transcriptómico entre ambos ojos en casos de retinoblastoma bilateral. En los últimos años se han identificado alteraciones genómicas además de la mutación del gen *RB1* asociadas a un mayor riesgo de metástasis. A pesar de que el retinoblastoma fue considerado como un tumor con escasas alteraciones genéticas más allá de la mutación del gen *RB1*, estudios hechos en países de ingresos medios donde el retinoblastoma avanzado es más común revelaron la presencia de un patrón de alteraciones cromosómicas segmentarias particular en los casos que desarrollaron metástasis, así como una mayor frecuencia de mutaciones en el gen *BCOR*. Recientemente, el estudio del ADN tumoral circulante

ha hecho posible identificar estos marcadores de mayor riesgo en forma no invasiva y con alta precisión. Sin embargo, aún se requieren más estudios para determinar el impacto de estos nuevos conocimientos en el manejo clínico del retinoblastoma.

El abordaje del retinoblastoma también se ha visto revolucionado con nuevos esquemas de tratamiento conservador de la visión que han ido migrando desde tratamientos locales para ojos con enfermedad poco avanzada con radioterapia en los años 80 a tratamientos sistémicos intensos tratando de evitar la radioterapia en los 90 hacia nuevamente tratamientos locales de quimioterapia en los 2000. Estos últimos incluyen el uso de quimioterapia intra-arterial oftálmica y quimioterapia intravítrea, los cuales no solo han permitido la completa eliminación de la radioterapia externa, sino un dramático incremento de la sobrevida ocular de ojos con enfermedad avanzada que requerían enucleación en el pasado. La eliminación de la radioterapia externa es un factor clave para mejorar la sobrevida a largo plazo de los pacientes con retinoblastoma y mutaciones germinales del gen *RB1*, quienes son susceptibles a segundas neoplasias inducidas por la radioterapia. De hecho, en países de altos ingresos, la principal causa de mortalidad en el retinoblastoma, son las segundas neoplasias que ocurren a partir de la segunda o tercer década de la vida, gran parte de ellas asociadas a la radioterapia externa. Por esa razón, el evitar la radioterapia externa logra mejorar la sobrevida a largo plazo en estos pacientes. El uso de tratamientos locales también ha permitido abandonar o reducir el uso de quimioterapia sistémica, también asociada a leucemias secundarias, las cuales, si bien son poco frecuentes, suelen ser fatales. El pasar de tratamientos sistémicos a tratamientos locales causó

la preocupación de no pocos especialistas en este tumor por perder un potencial efecto protector de la quimioterapia sistémica ante la eventualidad de metástasis sistémicas ocultas. Sin embargo, datos internacionales sugieren que no se han incrementado los casos de diseminación metastásica con la migración a terapias locales. Sin embargo, la disponibilidad de tratamientos tan efectivos localmente ha hecho que se considere intentar la preservación ocular en ojos de escasa o nula capacidad visual, lo que lleva al riesgo de incluir ojos más avanzados con potencial metastásico en los cuales puede ser peligroso el tratamiento conservador de la visión. Los tratamientos conservadores requieren un seguimiento meticuloso y experto lo cual no siempre está disponible. Todo esto hace que debamos ser extremadamente cautos en la selección de los pacientes que son posibles al tratamiento conservador de la visión. Lo mismo ocurre cuando se han intentado diversos tratamientos conservadores y se debe decidir la enucleación secundaria. Se ha vuelto más difícil la decisión de enuclear un ojo secundariamente y se corre peligro que el retinoblastoma pierda esa «ventana» de tiempo en el

cual se comporta como una enfermedad ocular y pueda adquirir la capacidad de diseminarse. El uso de técnicas no invasivas de biopsia líquida tanto en plasma como en el humor acuoso permitirá la detección temprana de alteraciones genómicas de alto riesgo apoyando la decisión de enucleación.

Sin embargo, todos estos avances no están disponibles en todo el mundo y todavía el retinoblastoma es un tumor fatal en la mayoría de los países de bajos ingresos, lo que incluye a la mayoría de los niños y niñas del mundo. Por tal razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha priorizado el retinoblastoma como uno de los tumores para el cual se busca llegar a un 60% de curación en todo el mundo.

En síntesis, en el momento actual existe la decisión de las agencias internacionales de salud de curar a la mayoría de los casos de retinoblastoma en el mundo. En países de altos ingresos, se han hecho grandes avances en el tratamiento conservador de la visión minimizando las secuelas a largo plazo y la posibilidad de segundas neoplasias. El conocimiento biológico del retinoblastoma permitirá que se puedan realizar tratamientos más adecuados al riesgo de diseminación.