



INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia
Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

NATHALIA GRIGOROVSKI DE ALMEIDA KUYVEN

Estudo de Pacientes Primariamente Enucleados por Retinoblastoma Unilateral Intraocular Avançado, no Instituto Nacional de Câncer- Rio de Janeiro, no período de 1997 - 2015: Revisão Histopatológica e Fatores Associados ao Prognóstico.

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Oncologia

Orientador (es): Prof. Dra. Sima Ferman
Prof. Dr. Luiz Henrique Lima Araújo

RIO DE JANEIRO
2017

**FICHA CATALOGRÁFICA SERÁ ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INCA
PARA A VERSÃO FINAL DA TESE**

(A ser impressa no verso da primeira folha de rosto)

Palavras-chave: 1. Retinoblastoma 2. Fatores de Risco Histopatológicos. 3. Sobrevida. 4. Fatores Prognósticos



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

NATHALIA GRIGOROVSKI DE ALMEIDA KUYVEN

Estudo de Pacientes Primariamente Enucleados por Retinoblastoma Unilateral Intraocular Avançado, no Instituto Nacional de Câncer- Rio de Janeiro, no período de 1997 - 2015: Revisão Histopatológica e Fatores Associados ao Prognóstico

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dr. Sima Ferman
Prof. Dr. Luiz Henrique Lima Araújo**

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Nome - **Presidente**
Prof. Dr. Nome
Prof. Dr. Nome
Prof. Dr. Nome
Prof. Dr. Nome – Suplente I
Prof. Dr. Nome – Suplente II

**RIO DE JANEIRO
2017**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Estudo de Pacientes Primariamente Enucleados por Retinoblastoma Unilateral Intraocular Avançado, no Instituto Nacional de Câncer- Rio de Janeiro, no período de 1997 - 2015: Revisão Histopatológica e Fatores Associados ao Prognóstico

RESUMO/ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

NATHALIA GRIGOROVSKI DE ALMEIDA KUYVEN

RESUMO

Introdução: Retinoblastoma (RB) é a neoplasia intraocular mais comum da infância. Na doença intraocular avançada, a enucleação é o tratamento de escolha. Recentemente, um consenso do sistema de estadiamento e diretrizes histopatológicas foram etapas relevantes para padronizar os fatores de risco histopatológicos que podem prever risco de recaída e morte. O objetivo deste estudo foi revisar os fatores de risco histopatológicos de olhos principalmente enucleados e analisar a sobrevida global (OS) e os fatores prognósticos em pacientes com RB unilateral.

Métodos: Estudo retrospectivo de 70 pacientes com RB unilateral primariamente enucleados no Instituto Nacional do Câncer-Rio de Janeiro de 1997 a 2015. Todos os olhos foram submetidos à revisão patológica por um patologista experiente descrevendo invasões de nervo óptico, esclera e coróide. As características intraoculares de alto risco foram definidas como invasão escleral e / ou pós-laminar do nervo óptico. A doença extraocular foi definida pelo coto do nervo óptico e / ou invasão transcleral. Os dados obtidos a partir de prontuários foram: idade, sexo, lateralidade, tempo de atraso, apresentação clínica, história familiar, pesquisa molecular RB1, classificação IRSS (International Retinoblastoma Staging System), modalidades de tratamento, recidivas, duração do seguimento e sobrevida global.

Resultados: A idade média no diagnóstico foi de 29,9 meses (intervalo de 3,6 a 62,5). O lag time mediano foi de 7 meses (intervalo de 0, a 31,6) e 37 (52,9%) eram do sexo feminino. A avaliação histopatológica mostrou 8 (11,6%) olhos com invasão escleral, 39 (56,5%) invasão coróide, 18 (26%) invasão pós laminar do NO e 5 (7,9%) invasão do coto do nervo óptico. Em 29 casos (42%), observaram-se duas ou mais invasões oculares. Por análise de Kaplan Meier, a sobrevida global foi 88,1% e 85,9% aos 5 e 10 anos, respectivamente. Na análise univariada, invasão do coto do nervo óptico, pós-laminar, duas ou mais invasões de estruturas oculares, IRSS de estadio 1 de alto risco e IRSS em estadio 2 foram associadas a um desfecho de sobrevida pior. Após revisão histopatológica, dois pacientes foram reclassificados do IRSS 1 baixo risco (intraocular) tanto par IRSS 1 alto risco e e IRSS 2 (extraocular), ambos não receberam tratamento adjuvante e recaíram (um apresentou recaída orbitária e sistêmica e óbito). Dez dos doze pacientes com recaída apresentaram dois ou mais invasões de estruturas oculares e um deles teve rotura per operatória. Nove dos doze casos óbitos pela doença. Houve um caso de leucemia secundária ao tratamento. O tempo de seguimento mediano foi de 6,8 anos (0,5 a 20 anos).

Conclusões: Os consensos do estadiamento e da patologia do RB são fundamental para padronizar a classificação de risco, podendo prevenir a recaída e a morte. Seu uso pode melhorar a identificação dos fatores de risco histopatológicos prognóstico, melhorando o manejo dos pacientes com RB.

Descritores: Retinoblastoma, fatores de risco histológicos, análise de sobrevida

ABSTRACT

Introduction: Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular malignancy of childhood. In advanced intraocular disease, enucleation is the treatment of choice. Recently, a consensus of the staging system and pathological guidelines were relevant steps to standardize the histopathological risk factors that may predict risk of relapse and death. The objective of this study was to review the histopathological risk factors from primarily enucleated eyes and analyze the overall survival(OS) and prognostic risk factors in patients with unilateral RB.

Methods: Retrospective study of 70 patients with unilateral RBs primarily enucleated at the National Cancer Institute-Rio de Janeiro from 1997 to 2015. All eyes were submitted to pathological review by an expert pathologist describing optic nerve, scleral and choroidal invasions. High-risk intraocular features were defined as scleral and / or post-laminar invasion((PLONI) of the optic nerve. Extraocular disease was defined by cut end of optic nerve and/or trans-scleral invasion. The data obtained from medical records were: age, sex, laterality, lag time, clinical presentation, family history, *RB1* molecular investigation, IRSS (*International Retinoblastoma Staging System*) classification, treatment modalities, relapses, duration of follow-up and overall survival.

Results: The mean age at diagnosis was 29.9 months (range 3.6-62.5). The median lag time was 7 months (range 0 to 31.6) and 37 (52.9%) were female. Histopathological review showed 8 (11.6%) eyes with scleral invasion, 39 (56.5%) choroidal invasion, 18 (26%) PLONI invasion and 5 (7.9%) cut end optic nerve invasion. In 29 cases (42%), two or more ocular invasions were observed. By Kaplan Meier analysis, overall survival was 88.1% and 85.9% at 5 and 10 years, respectively. In univariate analysis, cut end optic nerve invasion, PLONI, two or more ocular coats invasions, high risk stage 1 IRSS and stage 2 IRSS were associated with a worse survival outcome. After histopathological review, two patients were reclassified from low-risk (intraocular) IRSS 1 to high-risk IRSS 1 and to IRSS 2 (extraocular), both of whom did not receive adjuvant treatment and relapsed (one presented orbital and systemic relapse and death). Ten of the 12 patients with relapse presented two or more invasions of ocular coats and one of them had per operative rupture. Nine of the 12 cases died from the disease. There was one case of leukemia secondary to treatment. The mean follow-up time was 6.8 years (0.5 to 20 years).

Conclusions: The consensus of RB staging and pathology are fundamental to standardize the risk classification, which can prevent relapse and death. Its use may

improve the identification of prognostic histopathological risk factors, improving the management of patients with RB.

Keywords: Retinoblastoma, pathologic risk factors, survival.

Agradecimentos

À Dra. Sima Ferman, minha orientadora e chefe pela competência e dedicação aos pacientes além dos muitos conhecimentos compartilhados. Agradeço o apoio e as oportunidades de crescimento.

Ao Dr. Luiz Henrique Araújo, meu co-orientador (de última hora) pela ajuda inestimável e por ser um exemplo a seguir como pesquisador.

Ao Dr. Paulo Antonio Faria pelo seu interesse e dedicação ao seu ofício, um exemplo para mim. Também pela generosidade de ter compartilhado comigo seu conhecimento num rico e proveitoso convívio.

Aos médicos, enfermeiros, técnicos, psicólogos, fisioterapeutas, administrativos e toda a equipe multidisciplinar da Seção de Oncologia Pediátrica do HCI-INCA pelo exemplo de comprometimento. Em especial, à Valkíria e à Leila e a todos os queridos funcionários do Ambulatório.

À Dra. Maria Beatriz, com quem tanto aprendi em meu percurso na Oncologia Pediátrica.

Ao Dr. Guillermo Chantada, meu mestre e inspiração. Agradeço pela parceria e colaboração.

Às minhas amigas queridas Gabriela, Larissa e Clarissa pela amizade tão valiosa para mim. Agradeço a alegria do convívio, o apoio e o carinho de cada dia. À Clarissa, especialmente, minha parceira na vida e no cuidado do retinoblastoma, agradeço pela cumplicidade de sempre.

Aos meus pais Ivan (*in memoriam*) e Beth agradeço por serem minha referência e refúgio na vida. E também aos meus sogros, Vilson e Aparecida, por toda ajuda e carinho.

Ao meu esposo, Claudio, pelo nosso encontro de vida e pelo amor companheiro que cada dia construímos juntos. Ao João Pedro e Maria Clara, nossos queridos filhos, pela realização de ser mãe. Agradeço a minha família pela fonte inesgotável de amor e sentido de vida para mim.

Aos meus queridos pacientes e suas famílias, agradeço pelo nosso convívio e por tantas histórias vividas juntos. Tenho a honra de participar de tão perto de suas lutas e é daí, exatamente, desta inquietação que nasce toda a minha busca científica.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE GRÁFICOS

ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1- INTRODUÇÃO	1
1.1- Revisão Bibliográfica.....	3
1.1.1 Histórico e Aspectos Gerais.....	3
1.1.2 Epidemiologia	4
1.1.3 Biologia e Aconselhamento Genético	7
1.1.4 Manifestações Clínicas.....	9
1.1.5 Detecção Precoce	12
1.1.6 Avaliação Diagnóstica	12
1.1.7 Classificação e Estadiamento.....	14
1.1.8 Princípios de Tratamento	16
1.1.9 Aspectos Gerais do Tratamento do Retinoblastoma Intraocular.....	21
1.1.10 Aspectos Gerais do Tratamento do Retinoblastoma Extraocular	24
1.1.11 Avaliação dos Fatores de Risco Histopatológicos e seu Impacto como Preditores de Risco de Recaída Extraocular	28
1.1.11.1 Recomendações para o Processamento Patológico dos Olhos Enucleados	30
1.1.11.2 Definições de Invasão de Estruturas Oculares por Diferentes Grupos no Mundo	31
1.1.11.3 Manejo de Acordo com Estadiamento IRSS e Fatores de Risco Histopatológicos	34
2- JUSTIFICATIVA	40
3- OBJETIVOS	41

3.1- Objetivo Geral	43
3.2- Objetivo Específico	43
4- METODOLOGIA	44
4.1- Tipo de Desenho do Estudo	44
4.2- Local de Estudo	44
4.3- População do Estudo	44
4.3.1. Critérios de Inclusão	44
4.3.2 Critérios de Exclusão	44
4.4. Metodologia	44
4.4.1. Coleta de Informações	44
4.4.2- Estruturação do Banco de Dados.....	45
4.4.3. Variáveis do Estudo	45
4.4.5- Definição de Variáveis	
4.6- Análise Estatísticas de Dados	52
4.7- Considerações Éticas	54
5- RESULTADOS.....	54
5.1- Caracterização da População Estudada	54
5.2- Dados descritivos e características da amostra.....	54
5.2.1 Características Sociodemográficas.....	55
5.2.2 . Característica Socioeconômicas	55
5.2.3. Características Clínicas	56
5.2.4. Características da Doença e Tratamento	59
5.3. Revisão Histopatológica	60
5,4 Invasões de Estruturas Oculares Isoladas	67
5.5. Invasões de Estruturas Oculares Combinadas	70
5.6. Divergências Histopatológicas	70
5.7. Características das Recaídas	72
5.8. Seguimento	74
5.9. Probabilidade de Sobrevida Acumulada Utilizando o Método de Kaplan-Meier (KM)	74
6- DISCUSSÃO	81
6.1 Limitações do estudo	94
7- CONCLUSÕES	96
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97

9- ANEXOS	112
ANEXO I	113
ANEXO II	114
ANEXO IV	115
ANEXO V	119
ANEXO VI	120

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ara-C	Citarabina
AJCC	American Joint Commission on Cancer
ARN	Ácido Ribonucleico
C	Coroide
CARBO	Carboplatina
CE-VIC	Carboplatina e Etoposídeo - Vincristina, Idarrubicina e Ciclofosfamida
CEV	Carboplatina, Etoposídeo e Vincristina
CDDP	Cisplatina
CTX	Ciclofosfamida
COG	<i>Children's Oncology Group</i>
CRX	<i>cone-rod homeobox</i>
D	Direito
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DMD	Doença minimamente disseminada
E	Esquerdo
et al.	e outros
FRH	fatores de risco histopatológico
G-A	<i>Grabowski- Abramson</i>
GALOP	Grupo America Latina Oncologia Pediátrica
GD2	Enzima gangliosideo-sintetase
IDA	Idarrubicina
IFO	Ifosfamida
INCA	Instituto Nacional de Câncer
<i>in press</i>	no prelo
IRC	<i>International Retinoblastoma Classification</i>
IRSS	<i>International Retinoblastoma Staging System</i>
LC	Lâmina Cribrosa
LCR	Líquido cefalo-raquidico
LMA	Leucemia mielóide aguda
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
MTX	Metotrexato

NO	Nervo óptico
QT	Quimioterapia
RE	<i>Reese-Ellsworth</i>
RB	Retinoblastoma
RM	Ressonância magnética
RNA	Ácido ribonucleico
RT	Radioterapia
SEER	Surveillance Epidemiology and End Result Registry
SFCE	Sociedade Francesa de Oncologia Pediátrica (anteriormente chamada SFOP)
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SIOP	Societe Internac
SM	Salários mínimos
SNC	Sistema Nervoso Central
SOBOPE	Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
SPSS	Statistical Package for Social Sciences (programa estatístico)
SSCP	<i>Single Strand Conformation Polymorphism</i>
SJCRH	<i>St. Jude Cancer Research Hospital</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TNEP	Tumores neuroectodérmicos primitivos
VCR	Vincristina
VDC	Vincristina, Doxorrubicina e Ciclofosfamida
VM26	Teniposídeo
VIC	Vincristina, Idarrubicina e Ciclofosfamida
VP16	Etoposídeo
VPH	Vírus do papiloma humano

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
<	Menor
>	Maior
cm	centímetro
kg	Quilograma
Gy	Gray (unidade de dose de radioterapia)
mm	milímetro
mg	miligrama
mg/m ²	miligrama por metro quadrado
mg/kg	miligrama por quilo de peso
m ²	metro quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Centros de tratamento do RB no mundo e distribuição de pacientes relativa aos recursos.

Figura 1.2: Taxas de incidência, por 1 milhão de crianças e adolescentes para retinoblastoma em ambos os sexos por RCBP e período de referência, segundo subgrupo e faixa etária.

Figura 1.3: Mediana das taxas específicas por idade de incidência para retinoblastoma por 1 milhão de crianças e adolescentes, segundo sexo e faixa etária

Figura 1.4: Fotografias de leucocoria

Figura 1.5: Tumor orbitário do olho esquerdo.

Figura 1.6: Glaucoma, buftalmia e hidropsia corneana do olho esquerdo.

Figura 1.7 : Imagem de RM de órbita com volumoso tumor em olho E e sem comprometimento do nervo óptico.

Figura 1.8: Imagem de espessamento de nervo óptico do olho direito (D) em RM de órbita

Figura 1.9: Imagem de RM de órbita.

Figura 1.10: QT intra-arterial, imagem do angiógrafo de blush coroidal.

Figura 1.11: Anatomia e estruturas oculares.

Figura 1.12: Padrões de crescimento do tumor.

Figura 1.13: Processamento dos olhos enucleados.

Figura 1.14: Cortes microscópicos.

Figura 1.15: Invasão intra-escleral

Figura 1.16: Invasão transescleral

Figura 1.17: Representação esquemática dos fatores de risco patológicos em retinoblastoma.

Figura 1.18: Representação esquemática do Protocolo GALOP 1.

Figura 5.1: Globo ocular.

Figura 5.2: Globo ocular, cortes em cassetes para processamento histológico.

Figura 4.1: Esquema de quimioterapia do Protocolo Latino-Americano(SOBOPE).

Figura 4.2: Esquema de quimioterapia do COG.

Figura 4.3: Esquema de quimioterapia do GALOP.

Figura 5.3: Globo ocular, corte histológico.

Figura 5.4: Infiltração do nervo optico pós laminar.

Figura 5.5: Infiltração do nervo optico, intralaminar

Figura 5.6: Tumor extensamente necrótico

Figura 5.7: Invasão pós laminar.

Figura 5.8: Invasão pós laminar (Sinaptofisina).

Figura 5.9: Infiltração maciça da coroide.

Figura 5.10: Adaptação do Diagrama de Venn, com ilustração os acometimentos de uma ou mais de uma estruturas oculares na nossa coorte.

Figura 6.1: Padrão de progressão do retinoblastoma.

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 5: Esquematização dos pacientes matriculados no INCA de acordo com critérios de inclusão e exclusão do estudo

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 5.1: Probabilidade de SG.

Gráfico 5.2. Probabilidade de SLE.

Gráfico 5.3. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo o estadiamento IRSS.

Gráfico 5.4.: Probabilidade de sobrevida acumulada segundo o número de estruturas oculares acometidas.

Gráfico 5.5. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as diferentes invasões do nervo óptico.

Gráfico 5.6. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as diferentes invasões da coróide.

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1: Número e porcentagem de pacientes segundo a procedência.

Tabela 5.2: Número e porcentagem de pacientes segundo a escolaridade materna.

Tabela 5.3: Número e porcentagem de pacientes segundo a hereditariedade.

Tabela 5.4: Características gerais de apresentação dos pacientes com retinoblastoma unilateral primariamente enucleados.

Tabela 5.5 : Número e porcentagem de pacientes segundo ao estadiamento.

Tabela 5.6: Número e porcentagem de pacientes segundo o tratamento.

Tabela 5.7: Número e porcentagem de pacientes segundo ao número de estruturas oculares acometidas.

Tabela 5.8: Número e porcentagem de pacientes segundo as estruturas oculares acometidas.

Tabela 5.9: Número e porcentagem de pacientes segundo características clínicas, acometimentos oculares e recaída.

Tabela 5.10: Descrição dos casos de divergências entre o laudo histopatológico inicial e após a revisão histopatológica.

Tabela 5.11: Descrição dos casos de recaídas.

Tabela 5.12: Número e porcentagem de pacientes segundo o desfecho.

LISTA DE QUADROS

Quadro 6.1: Diferenças entre as definições de FRH entre diversos grupos de tratamento no mundo e seus respectivos manejos.

Quadro 6.2: Risco de recaída de acordo com as estruturas oculares

Quadro 6.3: Manejo e resultado de estudos multicêntricos prospectivos globais.

1. INTRODUÇÃO

O câncer na criança e no adolescente (entre 0 e 19 anos) consiste em um conjunto de doenças que apresentam características próprias, em relação à histopatologia e ao comportamento clínico (LITTLE, J., 1999.).

As neoplasias da infância são consideradas raras quando comparadas com a doença em adultos e corresponde entre 1% a 4% de todos os tumores malignos na maioria das populações. Nas diferentes regiões no mundo, tem sido observada uma variação na proporção do câncer infanto-juvenil em relação ao total de casos de câncer. Nos países de menor renda, a proporção de crianças pode chegar a 50% da população, e o câncer infanto-juvenil representa de 3% a 10% do total de neoplasias. Já nos países de alta renda, essa taxa diminui, chegando a cerca de 1% (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014.; BARR, RD; HOLOWATY, E.J.; BIRCH, J M, 2006; FERLAY J et al., 2017; MAGRATH, I et al., 2013).

No Brasil, o câncer em crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos) corresponde a 2% a 3% de todos os tumores malignos registrados. A estimativa realizada pelo INCA, para o Brasil, prevê a ocorrência de 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos de idade para o ano de 2016. As Regiões Sudeste e Nordeste apresentarão os maiores números de casos novos, 6.050 e 2.750. No Brasil, em 2014, ocorreram 2.724 óbitos por câncer em crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos) (MINISTERIO DA SAÚDE-INCA, 2015). As neoplasias ocuparam a segunda posição (7%) de óbitos de crianças e adolescentes (de 1 a 19 anos) em 2014, ultrapassadas somente pelos óbitos por causas externas, configurando-se como a doença com maior mortalidade nessa faixa etária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A avaliação da incidência, mortalidade e morbidade hospitalar é importante para o conhecimento do perfil de câncer e a efetiva vigilância para a ampla utilização das informações a fim de que se transformem em ações efetivas para o controle do câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens. (MINISTÉRIO DA SAÚDE-INCA, 2016). Os avanços na caracterização clínica e biológica, o desenvolvimento de terapias adaptadas de acordo com o risco da doença em cada paciente e a otimização do cuidado de suporte aumentou consideravelmente a taxa de cura de crianças com câncer nas últimas décadas (HUDSON MM; LINK MP; SIMONE JV, 2014 ; PRITCHARD-JONES K, et al, 2013)

Como o câncer pediátrico pode apresentar diferentes sítios primários, origens histológicas e/ou comportamento clínicos em relação à doença no adulto, deve ser

estudado de forma separada. O câncer nesta faixa etária costuma crescer rapidamente e pode se tornar bastante invasivo, mostrando uma tendência a ter períodos de latência menores mas, por outro lado, com melhor resposta ao tratamento. Os tumores pediátricos, em sua maioria, apresentam achados histopatológicos semelhantes aos tecidos fetais nos diferentes estágios de desenvolvimento, sendo considerados embrionários. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

O retinoblastoma é a malignidade intraocular mais frequente na infância (CHANTADA GL, et al.,2011). Em algumas regiões em países em desenvolvimento, é um dos cânceres mais comuns nos serviços de oncologia pediátrica (BOUBACART et al.,2010). Evidências recentes de estudos de base populacional mostraram uma incidência aumentada em alguns países comparados com países ocidentais (MOLLAC, et al.1997; MACCARTHY A, et al.,2006). Devido à alta prevalência de doença avançada ao diagnóstico em países em desenvolvimento e o potencial impacto na sobrevivência, as prioridades do manejo do retinoblastoma se invertem em relação aos países desenvolvidos. Desta forma, é necessário dar atenção ao tratamento da doença extra-ocular, seguido do tratamento quimioterápico quando há características patológicas de alto risco e da tentativa de preservação ocular (CHANTADA GL, et al,2011). Os pacientes com características patológicas de alto risco como invasão tumoral microscópica do nervo óptico pós-laminar (i.e., após a lâmina cribrosa), coroide ou esclera estão em maior risco de recaída extraocular. Esses casos são mais frequentes em países em desenvolvimento, ocorrendo em mais de 50% dos casos em alguns países de renda média comparado com países desenvolvidos onde ocorre em menos de 20% dos olhos enucleados.

A proposta deste estudo é analisar os pacientes com retinoblastoma unilateral intraocular, primariamente enucleados, tratados em uma instituição de referência em Oncologia Pediátrica no Rio de Janeiro, através de revisão histopatológica e análise de fatores de prognóstico.

1.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1.1. Histórico e Aspectos Gerais

O retinoblastoma é a neoplasia primária ocular mais frequente da faixa etária pediátrica representando 2 a 4% de todos os cânceres pediátricos entre 0 a 14 anos (MINISTERIO DA SAÚDE-INCA, 2016). A primeira descrição como uma entidade específica foi feita por James Wardrop em 1809 a partir de enucleações, sendo que a meticulosa descrição dos seus achados o levaram a concluir que a origem daquela doença era na retina e sua extensão poderia ser para os nervos ópticos e cérebro além de outras partes do corpo (ALBERT DM, 1987). Há variações geográficas na apresentação da doença, ocorrendo formas mais avançadas e em idades maiores em países de menor renda, incluindo a América Latina (NAVO E, et al. 2012). A disseminação extraocular é uma condição excepcional em países de alta renda e pode se apresentar em mais de 50% dos casos em países de baixa renda. Mesmo a doença intraocular na apresentação, costuma ser mais avançada em países de média e baixa renda, o que impacta na possibilidade de preservação ocular (CANTURK S, et al., 2010). O retinoblastoma (RB) é altamente curável com taxa de cura superiores a 95% em países de alta renda como Estados Unidos e países da Europa Ocidental. Contudo, em países de baixa e média rendas, os resultados não são tão bons e a sobrevida é significativamente menor devido ao diagnóstico tardio e à má adesão ao tratamento levando à disseminação extra-ocular e metástase. Pode-se dizer, dessa forma, que existe uma correlação entre o grau de desenvolvimento de um país e sua taxa de doença extraocular ao diagnóstico e, conseqüentemente, a sobrevida do retinoblastoma (CANTURK S, et al., 2010). Estima-se que cerca de 2/3 da população na idade pediátrica viva em países e baixa e média renda (KIVELA T, 2009). Dessa forma a maioria dos pacientes com RB reside nestes países como foi determinado pelo Banco Mundial porém a distribuição dos centros especializados no tratamento RB não acompanha a distribuição dos pacientes. A maioria dos centros de excelência para esses casos estão nos países de alta renda (Figura 1.1) (DIMARAS H, et al, 2015; THE WORLD BANK, 2017). Ainda assim, nos últimos anos, houve avanços significativos na sobrevida do retinoblastoma em países de menor renda, graças a um diagnóstico mais precoce juntamente com o desenvolvimento de tratamentos mais

efetivos com taxas de sobrevivência superiores a 90% em estudo argentino (CHANTADA GL, et al, 2010).

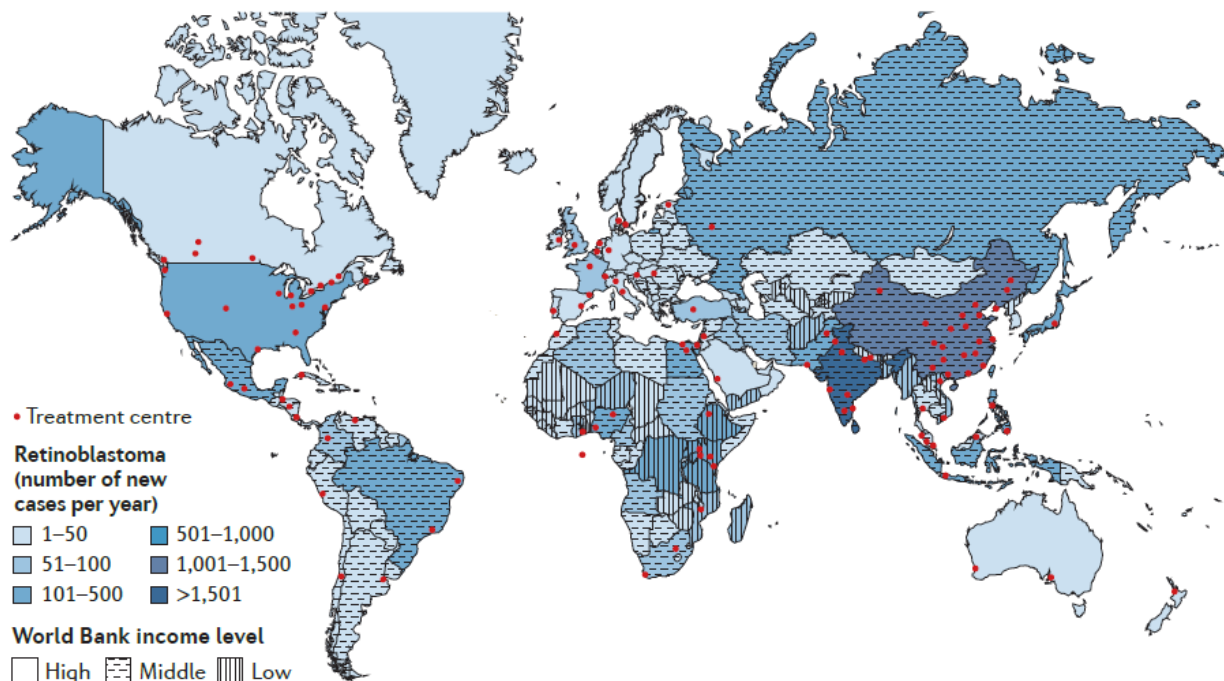


Figura 11: Centros de tratamento do RB no mundo e distribuição de pacientes relativa aos recursos. Mapa dos centros de excelência no tratamento do RB (DIMARAS H, et al, 2015). O Brasil é considerado país de renda média alta (THE WORLD BANK, 2017) e em duas regiões: Nordeste e Sudeste apresentam centros reconhecidamente de excelência do RB.

1.1.2. Epidemiologia

A incidência do RB não é distribuída igualmente em todo o mundo. A taxa de incidência em crianças de 0 a 4 anos varia entre 10 a 12 casos por milhão no mundo. Parece ser mais frequente nos países em desenvolvimento, especialmente nos da América Latina, da África e da Ásia, correspondendo de 10 a 15% da incidência em crianças e adolescentes (MINISTERIO DA SAÚDE-INCA, 2016). A taxa de incidência média ajustada por idade do retinoblastoma nos Estados Unidos e na Europa é de 2 a 5 por milhão de crianças (aproximadamente 1 em cada 14.000 a 18.000 nascidos vivos) (YOUNG JL, et al, 1999; PARKIN DM, et al., 1988). Na África e na Índia e entre crianças de descendência indígena no continente norte-americano, principalmente em casos unilaterais, parece ser maior, com incidência de 6-10 casos por milhão de crianças. (STILLER C, PARKIN D, 1996). Há também algumas evidências de que este tumor é mais freqüente em certas populações, por exemplo, em nativos do Alasca (LANIER AP, et al, 2003). No México, o RB é mais freqüente na região do Chiapas e outro estudo descreveu o RB como o segundo câncer mais comum no Malawi

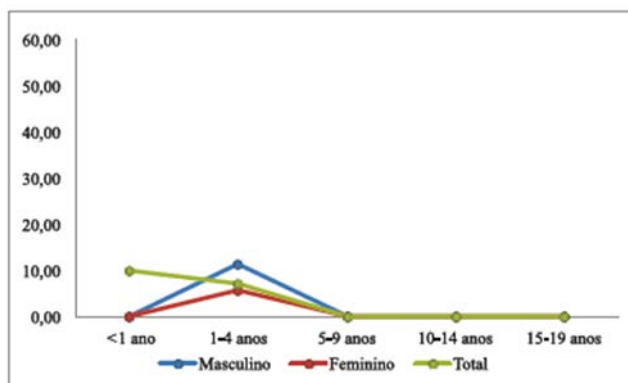
(SINFIELD RL et al,2007). Não é bem conhecido se essas variações geográficas são causadas por fatores étnicos ou socioeconômicos. Estudo em registros de base populacional (RCBP) no Brasil mostrou uma alta taxa de incidência de retinoblastoma na faixa etária de 0 a 14 anos (6,6 por milhão) com a mais alta taxa em Natal (12,7 por milhão)(DE CAMARGO B, et al,2010). A incidência aumentou na última década, possivelmente graças a propagação do gene RB1 pelos sobreviventes da doença no Brasil. O percentual mediano nos RCBP no Brasil é semelhante ao descrito no mundo, correspondendo a 2,1%. A mediana das taxas médias de incidência dos RCBP de 0 a 14 anos no Brasil foi de 3,98 casos por milhão, e se assemelha às do SEER para ambos os sexos na mesma faixa etária. O pico de incidência foi na faixa etária de 1 a 4 anos (MINISTERIO DA SAÚDE-INCA ,2016) (Figura 1.2 e 1.3).

Figura 12: Taxas de incidência, por 1 milhão de crianças e adolescentes para retinoblastoma em ambos os sexos por RCBP e período de referência, segundo subgrupo e faixa etária

Região	RCBP	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-19 anos	0-14 anos		0-19 anos	
		TxB	TxB	TxB	TxB	TxB	TxA	TxB	TxA
Norte	Belém (2000-2003)	12,86	1,50	0,00	0,00	3,93	4,47	2,82	3,46
	Manaus (2002-2006)	6,94	1,10	0,00	0,00	2,99	3,37	2,23	2,62
	Palmas (2000-2010)	5,36	0,00	0,00	0,00	1,50	1,66	1,10	1,29
	Roraima (2003-2006)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Nordeste	Aracaju (2005-2009)	5,67	0,00	0,00	0,00	2,95	3,55	2,14	2,75
	Fortaleza (2002-2006)	10,14	1,80	0,00	0,00	3,82	4,44	2,71	3,44
	João Pessoa (2004-2008)	13,64	0,00	0,00	0,00	4,55	5,65	3,26	4,38
	Natal (2001-2005)	22,34	0,00	0,00	0,00	6,63	8,07	4,77	6,26
	Recife (2003-2007)	10,36	0,00	1,47	1,34	3,14	3,63	2,63	3,12
	Salvador (2001-2005)	17,16	0,92	0,00	0,00	5,07	5,96	3,52	4,62
	Teresina (2000-2002)	5,90	0,00	0,00	0,00	1,51	1,83	1,08	1,42
Centro-Oeste	Campo Grande (2000-2003)	0,00	0,00	0,00	0,00	1,28	1,63	0,94	1,26
	Cuiabá (2003-2007)	6,95	0,00	0,00	0,00	1,77	2,15	1,26	1,67
	Distrito Federal (2000-2002)	16,27	0,00	0,00	0,00	4,47	5,04	3,22	3,91
	Goiânia (2005-2009)	18,27	2,09	0,00	0,00	7,47	8,80	5,25	6,82
Sudeste	Belo Horizonte (2002-2006)	4,02	1,09	0,00	0,00	2,11	2,43	1,50	1,89
	Campinas (2001-2005)	9,49	0,00	0,00	0,00	4,13	5,01	2,97	3,88
	Grande Vitória (2004-2008)	1,73	0,00	1,33	0,00	0,91	0,92	0,67	0,72
	Jahu (1996-2012)	8,54	0,00	0,00	0,00	2,12	2,64	1,52	2,05
	Poços de Caldas (2007-2011)	0,00	18,71	0,00	0,00	6,22	6,04	4,53	4,68
	São Paulo (2006-2010)	7,32	0,23	0,00	0,22	3,55	4,32	2,69	3,40
Sul	Curitiba (2005-2010)	4,11	0,00	0,00	0,00	2,52	3,30	1,81	2,56
	Florianópolis (2008-2010)	0,00	0,00	0,00	0,00	7,36	5,85	5,16	4,53
	Porto Alegre (2002-2006)	18,62	0,00	0,00	0,00	6,15	7,18	4,40	5,56
Mediano		7,13	0,00	0,00	0,00	3,35	3,98	2,66	3,26

FONTE: (MINISTERIO DA SAÚDE-INCA , 2016)

Figura 1.3 : Mediana das taxas específicas por idade de incidência para retinoblastoma por 1 milhão de crianças e adolescentes, segundo sexo e faixa etária



FONTE: (MINISTERIO DA SAÚDE-INCA , 2016)

A precisa estimativa da incidência em regiões específicas é uma prioridade para desenvolver estratégias para o controle da doença. Estudos no México e Brasil documentaram uma correlação inversa entre a incidência de retinoblastoma e o índice socioeconômico (DE CAMARGO B, et al,2010; FAJARDO-GUTIERREZ A, JUAREZ-OCANA S,et al,2007; JUAREZ-OCANA S, et al, 2009); e, em países mais industrializados, o aumento da incidência de retinoblastoma também tem sido associado a baixos níveis de escolaridade materna.(BUNIN GR, et al,1989).

Na tentativa de elucidar as razões para o aumento da prevalência de retinoblastoma em populações específicas, alguns pesquisadores buscaram detectar o vírus do papiloma humano (VPH) em produtos de enucleação de pacientes com retinoblastoma no México (ORJUELA M,et al,2000) . Como o VPH causa uma infecção que, geralmente, afeta mulheres jovens em idade fértil e tem uma distribuição geográfica semelhante à do retinoblastoma, se sugeriu que poderia haver uma associação entre essas duas condições. No entanto, estudos mais recentes não revelaram qualquer associação entre VPH e retinoblastoma. Logo, o efeito direto do VPH no desenvolvimento do retinoblastoma ainda necessita comprovação, (GILLISON ML, et al,2007 ;MOHAN A, et al,2009). A ingestão diminuída de vegetais e frutas na dieta durante a gravidez, também tem sido associada a um risco aumentado de retinoblastoma esporádico unilateral. Especula-se que pode ser devido à diminuição da ingestão de nutrientes como folato e carotenóides, que são necessários para a metilação e síntese do ADN, bem como para a formação da retina.(ORJUELA M, et al,2005). Em um estudo caso-controle, o risco de desenvolver retinoblastoma foi associado com polimorfismo materno na enzima dihidrofolato redutase (DHFR), particularmente em mulheres que tomam suplementos de ácido fólico sintético durante o pré-natal (ORJUELA MA,et al,2012). A maioria das mutações germinativas no retinoblastoma hereditário esporádico tem sido descritas como de origem paterna

(DRYJA TP, et al,1989). Os estudos sugerem uma associação entre idade paterna e ocupação e a ocorrência de retinoblastoma hereditário esporádico (BUNIN GR, et al,1989; MOLL AC, et al,1996; HECK J, et al,2012; BUNIN GR, et al,1990). Alguns estudos também sugerem uma associação entre retinoblastoma e aumento da exposição à luz solar (JEMAL A, et al,2000; HOOPER ML,1999), gases tóxicos para o ar da combustão de gasolina e diesel (HECK JE, et al,2015) ou fertilização in vitro (NIEMITZ EL;FEINBERG AP,2004; MOLL A, et al,2003; MAREES T, et al,2009). Num estudo caso-controle de retinoblastoma esporádico, exames radiológicos do abdome foram associados com um risco aumentado de retinoblastoma bilateral na descendência, devido à exposição das gônadas à radiação (BUNIN GR, et al,2011).

A mortalidade por câncer em crianças e adolescentes possui padrões geográficos diferentes. No Brasil, os óbitos por câncer entre crianças, adolescentes e adultos jovens correspondem à segunda causa de morte e esse padrão é diferente em algumas regiões. A taxa média ajustada de mortalidade para retinoblastoma entre 2009 e 2013 foi menor que um caso por milhão de crianças e adolescentes (MINISTERIO DA SAÚDE-INCA 2016).

1.1.3. Biologia e Aconselhamento Genético

O retinoblastoma foi o primeiro câncer a ser descrito como uma doença genética. Com base na análise matemática da idade na apresentação de doenças bilaterais (hereditárias) e casos unilaterais (principalmente não hereditários) de retinoblastoma, Knudson (KNUDSON AG,1971) propôs a hipótese de dois eventos, na qual dois eventos mutacionais na retina em desenvolvimento levam ao desenvolvimento do retinoblastoma. Subsequentemente, foi sugerido que os dois eventos poderiam ser mutações de ambos os alelos do gene *RB1*. O *RB1*, o primeiro gene supressor tumoral, localizado no cromossomo 13q14, foi identificado e clonado em 1986 (LEE WH, et at,1987; FRIEND SH, et al,1986). Seu produto, a proteína *RB* (pRb), é um substrato chave para os complexos G1- ciclina-cdk, que fosforila os produtos de genes alvo necessários para a transição da célula da fase G1 do ciclo celular. A pRb, na sua forma ativa, funciona como um supressor de tumor e é o principal guardião para controle deste ponto crítico na regulação da proliferação celular. A falta de pRb, ou sua inativação, remove a restrição pRb no controle do ciclo celular, com a consequente desregulação da proliferação celular. A perda bialélica da

função *RB1* é necessária para o desenvolvimento de tumor; esta perda é germinativa e somática para doença bilateral e somática na doença unilateral. Contudo, eventos adicionais são necessários para a progressão tumoral. Aproximadamente dois terços dos tumores têm amplificação de *MDM4* /*MDM2* que conduz à inativação da via *p53* (LAURIE NA, et al,2006). O *RB1* desempenha um papel importante na manutenção da estabilidade genômica (DIMARAS H, et al,2008; HERNANDO E, et al,2004).

O retinoblastoma pode ter como apresentação duas formas clínicas distintas: 1- Uma forma bilateral ou multifocal , hereditária, correspondente a 25% de todos os casos, caracterizada pela presença de mutações germinativas do gene *RB1* e que pode ser herdado de um sobrevivente afetado (25%) ou pode ser resultado de uma nova mutação germinativa (75%); e 2- Uma forma unilateral ou unifocal (75% de todos os casos), 90 % dos quais não são hereditários e considerados esporádicos. Cerca de 10% dos casos germinativos são unilaterais e unifocais. Porém, na ausência de uma história familiar positiva, não é possível, sem rastreamento genético, determinar quais casos unilaterais envolvem a linhagem germinativa e, assim, sejam transmissíveis para a geração seguinte (RODRIGUEZ-GALINDO C; ORBACH DB;VANDERVEEN D,2015).Uma pequena proporção de pacientes com doença bilateral (5% -6%) possuem uma deleção envolvendo o locus 13q14, que é suficientemente grande para ser detectado pela análise do cariótipo.Nesses casos, o retinoblastoma faz parte de uma síndrome mais complexa resultante da perda de material genético adicional. Pacientes apresentam a síndrome de deleção do 13q e são caracterizados por características dismórficas faciais típicas, anormalidades esqueléticas sutis e diferentes graus de retardo mental além de comprometimento motor (BAUD O, et al,1999). A forma trilateral refere-se à associação do retinoblastoma uni ou bilateral com um tumor intracraniano assincrônico, que ocorre em menos de 10% dos casos bilaterais (HOLLADAY DA, et al, 1991).

O aconselhamento genético é fundamental para ajudar os pais na compreensão das consequências genéticas de cada forma do retinoblastoma e para estimativa do risco nos seus familiares. A transmissão da forma hereditária é feita de forma autossômica dominante com penetrância incompleta (85%-95%) (DRAPER GJ, et al,1992). A maioria dessas crianças adquire a primeira mutação como uma mutação nova germinativa, com história familiar presente em apenas 25% dos casos. Independentemente da apresentação clínica do retinoblastoma é recomendável que todos os pacientes sejam submetidos a testes genéticos. Atualmente, com o aprimoramento nos métodos de análise mutacional mais recentes, as taxas de

deteção aumentaram para mais de 90% (RICHTER S, et al,2003). A forma trilateral refere-se à associação do retinoblastoma uni ou bilateral com um tumor intracraniano assincrônico, que ocorre em menos de 10% dos casos bilaterais (HOLLADAY DA, et al, 1991).

1.1.4. Manifestações Clínicas

O RB é um câncer que ocorre na criança pequena; dois terços dos casos são diagnosticados antes dos 2 anos de idade e 95% antes dos 5 anos (YOUNG JL, et al,1999); a idade de apresentação se correlaciona com a lateralidade e o atraso no diagnóstico. Pacientes com doença bilateral tendem a se apresentar em uma idade mais jovem (geralmente antes de 1 ano de idade) do que pacientes com doença unilateral (muitas vezes em segundo ou terceiro ano de vida) (DRAPER GJ, et al,1992; ABRAMSON DH, et al,1998). Metade dos casos de retinoblastoma diagnosticados durante o primeiro ano de vida têm doença bilateral e, em contrapartida, menos de 10% são diagnosticadas após o primeiro ano de vida. O diagnóstico durante o primeiro mês de vida é incomum, exceto em casos familiares onde o rastreamento precoce é recomendado. Contudo, independente de haver história familiar, mais de 90% dos casos neonatais são de doença bilateral na apresentação ou desenvolverá de forma assincrônica. As características de apresentação do retinoblastoma variam dependendo da localização geográfica da criança afetada. Nos países de alta renda, em mais da metade dos casos, o sinal de apresentação é a leucocoria (Figura 1.4), que, ocasionalmente, é notada pela primeira vez após uma fotografia com *flash* (ABRAMSON DH, et al,1998). Apesar de ser um sinal inequívoco com poucos diagnósticos diferenciais possíveis, muitas vezes, é negligenciado pelos pediatras.

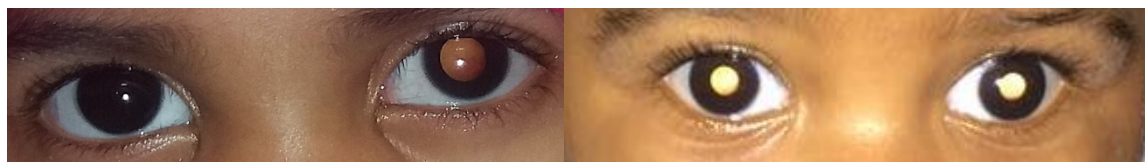


Figura 1.4: Fotografias de leucocoria a) Leucocoria olho esquerdo e b) Leucocoria bilateral (acervo da Oncologia Ocular do INCA – cedido pela Dra. Clarissa Mattosinho)

Nos países de menor renda, a extensão extraocular é mais comum e, assim, os pacientes freqüentemente apresentam proptose e massa orbitária, possivelmente,

com adenopatia pré-auricular (BHURGRI Y, et al,2004) (Figura 1.5) . Em tal contexto, não é incomum encontrar crianças gravemente afetadas por extensas doenças extra-oculares com desnutrição e irritabilidade devido ao glaucoma, aumento da pressão intracraniana ou febre de origem desconhecida (BEKIBELE CO, et al, 2009). Não existe uma definição objetiva de buftalmia. Este termo se refere ao aumento do globo ocular. Na grande maioria dos pacientes com retinoblastoma, a buftalmia é conseqüência do glaucoma prolongado. Portanto, a presença de glaucoma é uma condição imprescindível para a definição de buftalmia neste estudo (Figura 1.6). Entretanto, devemos reconhecer que nos olhos que evoluíram para atrofia bulbar poderemos não encontrar os sinais de glaucoma. Além disso, sabemos que os critérios para o diagnóstico de glaucoma em crianças ainda não estão uniformemente estabelecidos, principalmente nos pacientes cuja tonometria é feita sob anestesia geral.



Figura 1.5: Tumor orbitário do olho esquerdo (acervo da Oncologia Ocular do INCA – cedido pela Dra. Clarissa Mattosinho)



Figura 1.6: Glaucoma, buftalmia e hidropsia corneana do olho esquerdo (acervo da Oncologia Ocular do INCA – cedido pela Dra. Clarissa Mattosinho)

O estrabismo é o segundo sinal de apresentação mais comum, e, geralmente, correlaciona-se com o envolvimento macular. Trata-se de um sinal inespecífico que está freqüentemente presente em crianças normais e, desta maneira, também é muitas vezes negligenciado como um sinal de retinoblastoma. Os tumores intraoculares avançados podem tornar-se dolorosos como resultado do glaucoma secundário. Crianças mais velhas podem referir uma baixa visual.

O diagnóstico diferencial deve incluir outras doenças infantis que podem apresentar leucocoria e inclui: hiperplasia persistente do vítreo primário, fibrodisplasia retrolental, doença de Coats, catarata congênita, toxocaríase e toxoplasmose. Os pacientes também podem apresentar dor, hiperemia e edema orbitário semelhante ao observado em celulites orbitárias, a celulite asséptica ou pseudocelulite, também em decorrência de glaucoma agudo (NADOL JB JR. et al,1977); embora esta apresentação não indique necessariamente extensão extra-ocular (MULLANEY PB, et al,1998).

Nos casos familiares, o diagnóstico geralmente é feito através de rastreamento, embora quase 50% dos casos familiares sejam diagnosticados mais tarde na vida, quando os sinais típicos de retinoblastoma já estão presentes. Isso sublinha a importância do aconselhamento genético. Nos países de menor renda, o retinoblastoma familiar é diagnosticado por rastreamento em menos de um quarto de todos os casos (CHANTADA GL, et al,2009). Como os tumores podem se desenvolver em crianças até os 28 meses de idade, as crianças com história familiar de retinoblastoma devem ser submetidas a uma avaliação por exame oftalmológico sob anestesia geral, logo após o nascimento e, posteriormente, periodicamente (MOLL AC, et al,2000).

Os tumores que compreendem o retinoblastoma trilateral são tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) mostrando diferentes graus de diferenciação neuronal e fotorreceptora, sugerindo uma origem da camada germinativa de células primitivas. A maioria desses tumores é da região pineal (pineoblastomas), mas em 20% a 25% dos casos os tumores são supraselares ou paraselares. Foram relatados casos raros de retinoblastoma quadrilateral, em que o retinoblastoma bilateral está associado a um tumor pineal e TNEP supraselar (WRIGHT KD, et al,2010). A idade mediana para os trilaterais é de 23 a 48 meses e o intervalo entre o diagnóstico de retinoblastoma bilateral e o diagnóstico do tumor cerebral pode ser superior a 20 meses (KIVELA T,1999). Cerca 5% a 8% dos pacientes com doença bilateral desenvolvem cistos pineal; estes podem ser uma forma frustra do retinoblastoma trilateral (BECK-POPOVIC M, et al., 2006; RAMASUBRAMANIAN A, et al. 2013).

1.1.5. Detecção Precoce

O sucesso no manejo do retinoblastoma depende da capacidade de detecção da doença enquanto ainda é intra-ocular; o estágio avançado de doença se correlaciona com o atraso no diagnóstico (GODDARD AG, KINGSTON JE, HUNGERFORD JL,1999). Nos países em desenvolvimento, encaminhamentos tardios são fortemente associadas com doença orbitária e metastática (CHANTADA GL, et al,2011). O retinoblastoma avançado se correlaciona com intervalos entre o início dos sinais e sintomas e diagnóstico mais longos (ERWENNE CM, FRANCO EL,1989; CHANTADA G, et al,1999). Em um estudo realizado no INCA, a educação materna e o intervalo médico (tempo entre a primeira consulta até o encaminhamento ao centro oncológico de referência) foram significativamente relacionados com o estadiamento avançado ao diagnóstico e a sobrevida (MATTOSINHO CCS, et al,2016). Por esta razão, é de fundamental importância que a realização da avaliação ocular em todos os recém-nascidos e em todas as visitas subsequentes (COMMITTEE,2003).

1.1.6. Avaliação Diagnóstica

O diagnóstico de retinoblastoma intraocular geralmente é feito sem confirmação histopatológica por biópsia. É necessário um exame sob anestesia geral com a pupila dilatada para possibilitar o estudo de toda a retina . Os tumores endofíticos são aqueles que crescem para dentro da cavidade vítrea. Por causa da sua friabilidade, a lesão endofítica pode semear a cavidade vítrea. Já as lesões exofíticas crescem no espaço sub-retiniano causando assim descolamento progressivo da retina e sementes sub-retinianas. Uma documentação detalhada deve ser realizada quanto ao: número, localização e tamanho dos tumores; presença de descolamento de retina e fluido sub-retiniano; e presença de sementes vítreas e subretinianas (RODRIGUEZ-GALINDO C; ORBACH DB; VANDERVEEN D,2015).

Os estudos de imagem adicionais que ajudam no diagnóstico incluem ultrassonografia bidimensional, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Esses estudos de imagem são particularmente importantes para a avaliação da extensão extra-ocular e na diferenciação de outras causas de leucocoria além do retinoblastoma. A TC é útil para detectar calcificações, embora o seu uso venha sendo restringido, a fim de limitar a exposição à radiação, particularmente em crianças com doença bilateral. A ressonância magnética é útil para o diagnóstico diferencial com

doença de Coats e outras condições inflamatórias, bem como na persistência da vasculatura fetal da hiperplasia primária do vítreo (BEETS-TAN RG, et al,1994) (Figura1.7). A ressonância magnética é uma ferramenta importante, mas pode não determinar o comprometimento do nervo óptico (WILSON MW, , 2009; KHURANA A, et al.,2013; SONG KD, et al.,2012). A identificação correta da invasão do nervo óptico por estudos de imagens é muito difícil. Quando há um espessamento óbvio do nervo óptico (Figura 1,8), não existem dúvidas sobre o comprometimento histológico e a classificação como doença extraocular (BRISSE HJ, et al., 2007; DE GRAAF P, et al.,2006). A ultrassonografia pode ser útil no diagnóstico, porque pode revelar calcificações de alta reflectividade, assim como durante o curso do tratamento, para monitoramento do tamanho do tumor (ONCOPEDIA,2011).

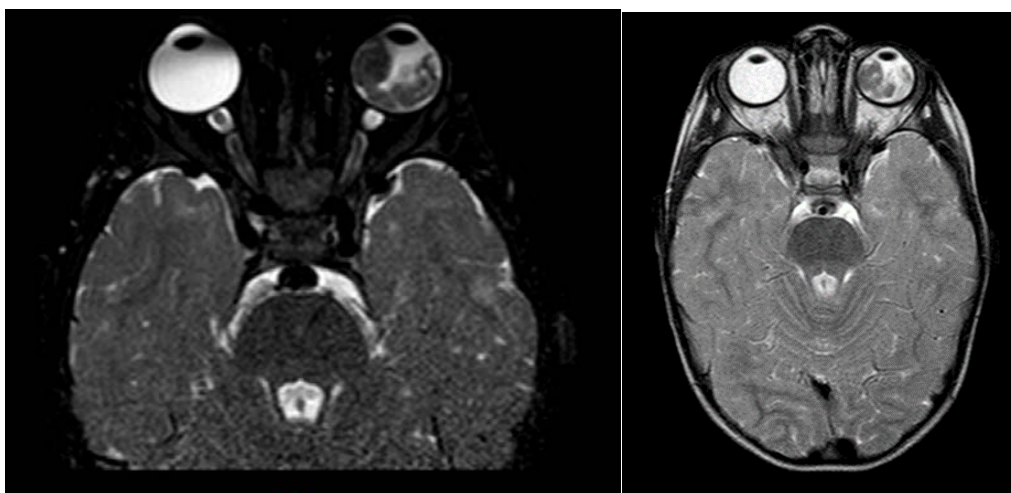


Figura1.7 : Imagem de RM de órbita com volumoso tumor em olho E e sem comprometimento do nervo óptico.



Figura1.8:Imagem de espessamento de nervo óptico do olho direito (D) em RM de órbita.

A doença metastática ao diagnóstico é, atualmente, mais rara em países de menor renda, ainda que a disseminação extraocular microscópica ainda ocorra mais

frequentemente que em países de alta renda (CHANTADA GL, et al., 2010). A doença metastática ao diagnóstico ocorre em cerca de 10% a 15% dos pacientes, e, geralmente em associação com características histológicas intraoculares distintas, tais como invasão coroidal e escleral, ou envolvimento da íris, corpo ciliar ou nervo óptico além da lâmina cribrosa. Nestes casos, exames de estadiamento adicionais devem ser realizados incluindo: cintilografia óssea, aspirados e biópsias da medula óssea, ultrassonografia abdominal e punção lombar. Em mais de um terço dos pacientes de alto risco, o ácido ribonucleico (ARN) mensageiro da enzima gangliosideo-sintetase (GD2) pode ser detectado no líquido cefalorraquidiano (LCR) por reação em cadeia de polimerase da transcriptase reversa e parece ter correlação com o envolvimento maciço do nervo óptico, presença de glaucoma ao diagnóstico e um alto risco de recaída liquórica (LAURENT VE, et al.,2013). Geralmente, na ausência de fatores de alto risco de recaída em pacientes que foram submetidos a enucleação e em pacientes com doença intra-ocular submetidos a tratamentos com intenção conservadora ocular, a realização de exames para detecção de doença metastática não é necessária. Em pacientes com doença extra-ocular, o uso de imunocitologia com coloração para GD2 ou *cone-rod homeobox* (CRX) pode aumentar a capacidade de detecção de pequenos grupos de células metastáticas, identificando a doença minimamente disseminada (DMD) (CHANTADA GL, et al.,2006; TERRY J, et al.,2012 ;LAURENT VE, et al.,2016).

1.1.7. Classificação e Estadiamento

A classificação da extensão do câncer na sua apresentação é fundamental para reconhecer o prognóstico, prever o desfecho e melhorar o tratamento (DIMARAS H, et al,2012). Existem dois aspectos diferentes para o estadiamento do retinoblastoma. O primeiro aspecto está relacionado à extensão da doença ocular sendo importante na previsão da possibilidade de preservação dos olhos. O segundo aspecto é relacionado à avaliação da extensão extra-ocular na previsão da sobrevivência dos pacientes (ONCOPEDIA,2011).

A primeira classificação amplamente utilizada para descrever a doença intraocular foi a de *Reese-Ellsworth* (R-E). Ela procurava prever o desfecho após o tratamento de radioterapia fazendo uma divisão entre os olhos acometidos por retinoblastoma em 5 grupos pelo tamanho, localização e número de lesões, e pela

presença de sementes vítreas (ANEXO I) (REESE AB; ELLSWORTH RM, 1963). No entanto, avanços mais recentes no manejo conservador do retinoblastoma intraocular fez o estadiamento R-E menos capaz de prever a preservação de olhos e menos útil para orientar o tratamento. Um novo sistema de estadiamento chamado Classificação Internacional do Retinoblastoma Intraocular (*International Retinoblastoma Classification- IRC*) foi desenvolvido com o objetivo de fornecer uma classificação mais simples, fácil e aplicável às terapias atuais. Este novo sistema é baseado na extensão da sementes tumorais dentro da cavidade vítrea e do espaço subretiniano, ao invés do tamanho e local do tumor, e parece ser um melhor preditor do sucesso do tratamento. Vale destacar que esta classificação agrupa os pacientes baseado na possibilidade de preservação ocular e não na sobrevida. Apesar da ampliação de seu uso, vários grupos criaram variações em sua proposta inicial o que têm limitado sua reprodutibilidade (ANEXO II) (SHIELDS CL., et al., 2006; MURPHREE AL, 2005).

Para pacientes submetidos a enucleação, um estadiamento patológico que incorpora outras características que influenciam a escolha da modalidade de tratamento e o prognóstico, como envolvimento coróideo e escleral, extensão do nervo óptico e presença de doença metastática. Diferentes sistemas de estadiamento foram classicamente usados, incluindo o de Grabowski-Abramson, (GRABOWSKI EF; ABRAMSON DH, 1987) (ANEXO III) o do Hospital *St Jude Children's Research* nos Estados Unidos (PRATT CB, et al., 1997), o *American Joint Commission on Cancer – AJCC* (ANEXO IV) (MALLIPATNA AC, et al., 2017) e o *International Retinoblastoma Staging System -IRSS* (ANEXO V) (CHANTADA G, et al., 2006). O IRSS é um sistema de estadiamento recentemente proposto desenvolvido por uma colaboração internacional de oftalmologistas e oncologistas pediátricos que incorpora os elementos mais importantes dos sistemas mais antigos. O AJCC (Tumor Node Metastasis- TNM) e o IRSS parecem ser os mais confiáveis para agrupar os pacientes de acordo com o risco de recaída extraocular e na avaliação de sobrevida (CHANTADA GL, et al., 2013). É necessário o desenvolvimento de um sistema de classificação universal para padronizar e facilitar a análise de resultados. Existe um esforço dos grandes centros de referência do RB para que a 8ª edição AJCC possa definir a extensão da doença ao diagnóstico e prever a sobrevida ocular, risco de metástases e sobrevida do paciente. Esta edição poderá ser utilizada a partir de janeiro de 2018 e leva em consideração a classificação clínica, as alterações clínicas documentadas em exames complementares de imagem, a classificação patológica e a investigação da mutação do gene *RB1* (MALLIPATNA AC, et al., 2017),

1.1.8. Princípios de Tratamento

A estratégia do tratamento do retinoblastoma é salvar a vida e preservar a visão, sempre que possível e, desta forma, precisa ser individualizada. Os fatores que precisam ser considerados incluem a lateralidade da doença, potencial de preservação da visão e o estadiamento -intraocular e extraocular (RODRIGUEZ-GALINDO C, et al., 2007). As diferentes abordagens terapêuticas possíveis serão mencionadas a seguir:

Cirurgia

A enucleação é indicada para tumores grandes que ocupam o vítreo, para os quais há pouca ou nenhuma possibilidade de restabelecimento da visão, quando há presença de tumor na câmara anterior ou na presença de glaucoma neovascular. A enucleação deve ser realizada por um oftalmologista experiente; o olho deve ser removido intacto, evitando extravazamento de células neoplásicas na órbita e perfuração do globo (SHIELDS CL; SHIELDS JA., 1999). Além disso, uma longa seção (10-15 mm) do nervo óptico deve ser removida com o globo para um estadiamento mais adequado e permite ainda um melhor resultado se há envolvimento do nervo óptico. Um implante orbitário, geralmente, é instalado durante o mesmo procedimento. Uma prótese, comumente feita de plástico rígido, é mais tarde instalada na cavidade orbitária. Para pacientes com doença orbitária, um uso criterioso de quimioterapia, a cirurgia de enucleação e a radioterapia resultam em bom controle de tumor, evitando a necessidade de exenteração orbitária.

É comum que as famílias rejeitem, inicialmente, a opção cirúrgica curativa pelo estigma social e devido à pouca compreensão de que é possível boa qualidade de vida após a enucleação. A recusa é definida pelo SIOF *Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology* como uma decisão de evitar tratamento eletivo recomendado (SPINETTA JJ, et al,2002). O número de casos de recusa ao tratamento é ainda alto em países em desenvolvimento o que afeta de forma direta o desfecho dos pacientes. A mudança de estadiamento do doença intra para extraocular é o fator preditivo mais adverso para sobrevida (Figura 1.9) (SITORUS RS, et al,2009). Mesmo com a enucleação bilateral e suporte apropriado é possível qualidade de vida adequada, ainda que sua indicação venha sendo reduzida com o avanço de terapias conservadoras (DIMARAS H,et al,2012).

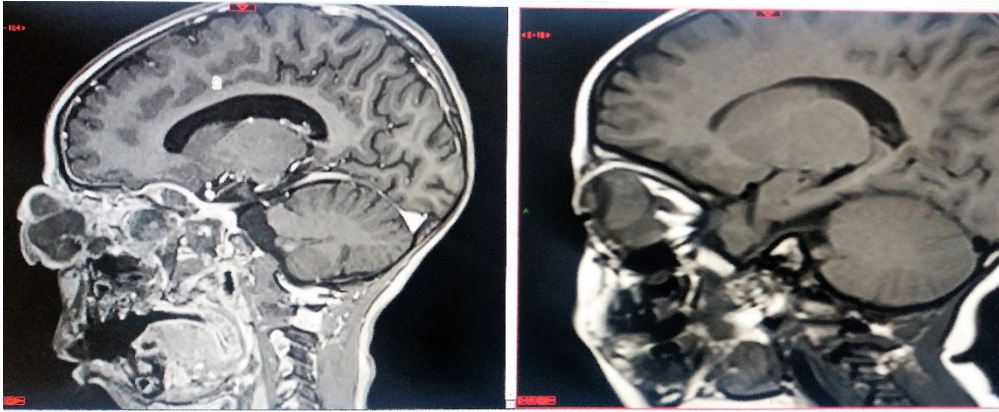


Figura 1.9: Imagem de RM de órbita (corte sagital). Evolução de paciente com RB unilateral esquerdo (E) doença intraocular com indicação de de enucleação antes e depois da recusa ao tratamento pela família. À esquerda: Massa orbitária. À direita: Tumor ocupando grande parte do olho E.

Tratamentos Locais Conservadores

Os tratamentos locais são usados, geralmente, para tumores pequenos (<3-6 mm), em pacientes com doença bilateral em combinação com quimioterapia.(WILSON MW.,2010). A fotocoagulação com laser de argônio é usada para o tratamento de tumores situados no equador do olho ou posterior a ele, bem como para o tratamento da neovascularização da retina causada pela radioterapia (SHIELDS JA; SHIELDS CL; DEPOTTER P,1993). Esta técnica é limitada a tumores com uma base não superior a 4,5 mm e não maior que 2,5 mm de espessura. A programação, neste caso, é coagular todo o suprimento de sangue para o tumor. A crioterapia é utilizada para o tratamento de pequenas lesões equatoriais e periféricas, que não medem mais de 3,5 mm na largura da sua base e não tem mais de 2 mm de espessura (SHIELDS JA, et al.,1989). Uma ou duas sessões mensais de congelamento triplo e descongelamento são realizadas no tumor e as taxas de controle geralmente são excelentes. Além destes já citados, um importante método focal é a termoterapia transpupilar que aplica calor focado aos níveis de fotocoagulação, geralmente com um laser de diodo (SHIELDS CL, et al.1999). Na termoterapia, o objetivo é fornecer uma temperatura de 42°C a 60° C durante 5 a 20 minutos sobre o tumor, evitando vasos retinianos da fotocoagulação. O uso de tratamentos focais é especialmente importante em conjunto com quimioterapia já que as duas modalidades de tratamento parecem ter um efeito sinérgico. Em geral, as taxas de controle locais podem chegar a 70% a 80%. As complicações de tratamentos focais incluem descolamento seroso transitório de retina, tração retiniana e fibrose localizada.

- Quimioterapias Intravítrea e Intra-arterial

Pesquisadores japoneses foram os pioneiros na administração de melfalano pela via intravítrea e intra-arterial em pacientes com retinoblastoma intraocular avançado ou recorrente (KANEKO A; SUZUKI S.,2003; SUZUKI S, et al., 2011). Os dados pré-clínicos sugerem que o retinoblastoma é muito sensível ao melfalano e que há um efeito sinérgico com a termoterapia (INOMATA M; KANEKO A.,1987) e com outros agentes como o topotecano (SCHAIQUEVICH P, et al., 2012). A administração direta de quimioterapia na rede vascular ocular era limitada no passado pelas dificuldades técnicas na canulação da artéria oftálmica. Os autores Kaneko e Suzuki, em 1988, inicialmente, relataram a viabilidade e eficácia documentada na injeção de melfalano na artéria carótida ipsilateral. Esta técnica foi, posteriormente, aperfeiçoada por Mohri usando um cateter com um balão posicionado dentro da artéria carótida interna, distal à origem da artéria oftálmica, o que permitia o fluxo seletivo da quimioterapia na artéria oftálmica (MOHRI M,1993). Com os recentes avanços técnicos nos microcateteres e na fluoroscopia digital, a cateterização direta superselectiva da artéria oftálmica é possível na maioria dos casos, e Abramson e colaboradores foram os pioneiros neste relato (ABRAMSON DH, et al., 2008). A cateterização e aplicação de quimioterapia pode ser alcançada em 98% dos casos (Figura 1.10) (GOBIN Y, et al.,2011; SHIELDS CL, et al.,2011). Embora o melfalano tenha permanecido descrito como o agente mais utilizado pela via intra-arterial, muitas vezes, seu uso é combinado com topotecano ou carboplatina quando as respostas não são ótimas ou a doença intraocular é muito avançada (SCHAIQUEVICH P, et al.,2013). A quimioterapia intra-arterial vem cada vez mais sendo utilizada em diversos centros no mundo conforme levantamento feito por grupo brasileiro (GRIGOROVSKI N et al, 2014).

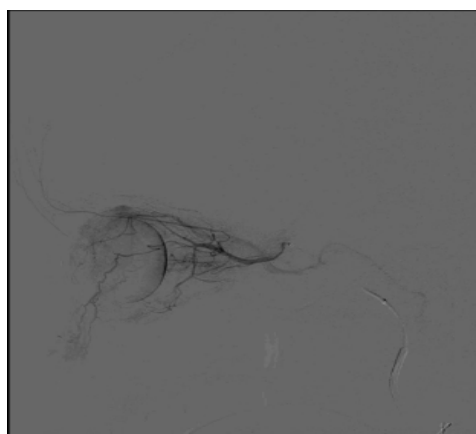


Figura 1.10: QT intra-arterial, imagem do angiógrafo de blush coroidal

Com a intenção de atingir as concentrações máximas de quimioterapia próximo ao tumor e no vítreo, outra técnica investigada foi a aplicação via intravítrea. Respostas clínicas em caso de progressão de doença podem ser obtidas usando melfalano intravítreo seguido de hipertermia (KANEKO A, SUZUKI S.,2003). Estudos mais recentes têm indicado que a quimioterapia intravítrea pode ter um papel importante no manejo de pacientes com doença vítrea (MUNIER FL, et al.,2012; SHIELDS CL, et al., 2014).

Quimioterapia

No tratamento do retinoblastoma, a quimioterapia deve ser considerada em dois cenários. Em primeiro lugar, como em outras neoplasias pediátricas, sendo usada na tentativa de preservação da vida do paciente, através do tratamento sistêmico. Neste caso, é uma ferramenta crucial no tratamento de pacientes com doença disseminada ou na prevenção do desenvolvimento de metástases nos pacientes com disseminação microscópica (doença minimamente disseminada). Em segundo lugar, como no manejo do retinoblastoma bilateral, como parte de um tratamento com objetivo de conservação do olho e da visão, especialmente quando detectado precocemente. A quimioterapia sistêmica é usada para reduzir o tamanho dos tumores, permitindo o uso de terapias locais para, em última análise, aumentar a taxa de preservação de olho. Ambas as estratégias devem ser harmônicas e não devem colocar em risco a vida do paciente numa tentativa de preservação da visão (ONCOPEDIA,2014).

A quimioterapia sistêmica é indicada em pacientes com:

1. doença extra-ocular
2. subgrupo de pacientes com doença intra-ocular com características histopatológicas de alto risco após a enucleação
3. pacientes com doença intraocular, em conjunto com terapias focais agressivas para preservação ocular.

Os agentes eficazes no tratamento do retinoblastoma incluem os compostos de platina, etoposídeo, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e ifosfamida (RODRIGUEZ-GALINDO C,et al.,2007). Para a preservação ocular, a quimioterapia é administrada com o objetivo de atingir uma resposta que precisa ser consolidada com tratamentos focais ou radioterapia. Nesse caso, a quimioterapia tem sido administrada

por via intravenosa e mais recentemente pela via intra-arterial e intra-vítrea como já mencionado anteriormente.

Radioterapia

O retinoblastoma é um tumor muito radiosensível. A radioterapia em combinação com os tratamentos locais pode proporcionar um bom controle de tumor. (SCOTT IU, et al.,1999; HUNGERFORD JL, et al.,1995). No entanto, o uso da radioterapia aumenta o risco de malignidades secundárias e pode causar catarata. Assim sendo, o manejo mais recente do retinoblastoma intraocular visa evitar ou atrasar o seu uso; A radioterapia pode ainda ter um papel no resgate de olhos que falharam à quimioterapia e aos tratamentos focais, em geral por progressão da sementes vítreas e sub-retinianas e como parte do manejo das doenças extraoculares e metastáticas como tratamento local associado com quimioterapia intensa (MERCHANT TE., 2010). Pode ser aplicada sob a forma de braquiterapia ou radioterapia, mas a sua utilização como ferramenta do tratamento conservador vem sendo substituída por outras alternativas (CASSOUX et al, 2017).

A braquiterapia é usada para o controle de pequenos tumores, geralmente em conjunto com outras terapias; os implantes de material radioativo são colocados como placas epíclicas por um período de tempo para fornecer altas doses de radiação bem focada no tumor, poupando, assim, as estruturas normais. A maioria dos implantes atualmente contém sementes de iodo-125 (¹²⁵I). Muitos outros agentes podem ser usados, como o ouro radioativo, cobalto, paládio e rutênio (FASS D, et al,1991;. FREIRE JE, et al., 1997; AL-HAJ AN, LOBRIGUITO AM, LAGARDE CS., 2004;ABOUZEID H, et al., 2008).

A radioterapia externa é usada para o tratamento de todo o globo ocular ou para o manejo de doença extra-ocular na órbita, sistema nervoso central (SNC) ou sítios metastáticos. Várias técnicas podem ser usadas, geralmente através de campos laterais ou anteriores (SCOTT IU, et al.,1999). As doses totais recomendadas são de 40 Gy a 45 Gy, em frações de 180 cGy a 200 cGy, embora doses de 36 Gy e até menores possam ser efetivas em conjunto com outras técnicas (CHANTADA GL, et al.,1999; MERCHANT TE, et al., 2002.; BERRY JL, et al., 2013; SHIELDS CL, et al.,2009).

1.1.9. Aspectos Gerais do Tratamento de Retinoblastoma Intraocular

Retinoblastoma Unilateral

Em países de alta renda, os pacientes com doença unilateral podem ser curados com a enucleação do olho acometido, enquanto aqueles com doença bilateral são submetidos a terapias visando a conservação ocular em pelo menos um dos olhos. Caso não haja doença extra-ocular, a enucleação exclusiva é curativa em 85% a 90% dos casos unilaterais. Nestes casos, o resultado é excelente, com bons resultados funcionais e mínimos efeitos a longo prazo (ROSS G, et al., 2001). A enucleação é um procedimento cirúrgico relativamente simples que não requer instalações ou equipamentos especiais e está potencialmente disponível em centros com recursos limitados (SULTAN I, et al., 2010). No entanto, mesmo as crianças potencialmente curáveis com a enucleação, representam um desafio em países de baixa e média rendas. Suas famílias nem sempre aceitam a enucleação (SITORUS RS, et al., 2009) e a prevalência de pacientes com invasão de estruturas críticas dos olhos (isto é, nervo óptico, esclera ou coróide) é alta (GUPTA R, et al., 2009), necessitando, normalmente, de tratamento adjuvante após enucleação para prevenir a recaída extra-ocular.

Considerando o sucesso no tratamento da doença intraocular bilateral, tem sido cada vez mais utilizado no RB uma abordagem conservadora com quimiorredução sistêmica ou quimioterapia intra-arterial além de terapias focais. Com o uso especificamente da quimioterapia intra-arterial, podem ser alcançadas taxas de preservação ocular de mais de 70- 80%. (GOBIN Y, al., 2011). Pacientes submetidos a enucleação prévia necessitam de uma avaliação histopatológica cuidadosa para avaliar os fatores de risco. A atribuição precisa de risco dos pacientes com retinoblastoma requer uma avaliação padronizada e especializada. Esta avaliação raramente está disponível em países de baixa e média rendas. Assim, as decisões de tratamento podem ser imprecisas nessas condições. Além disso, os pacientes que apresentam doença extraocular não são candidatos à enucleação e a probabilidade de cura é mais provável nos casos em que o tumor está restrito a órbita (CHANTADA GL, et al., 2013).

Existe um consenso sobre o valor do estudo da histopatologia do olho enucleado para estimativa do risco de recorrência extra-ocular. No entanto, há controvérsia no manejo dos vários subgrupos de pacientes, como por exemplo aqueles com invasão coroidea isolada ou aqueles com acometimento do nervo óptico (CHANTADA GL, et al., 2004). Outros fatores como a invasão do segmento anterior, o

grau de diferenciação, o tamanho do tumor, o comprimento do nervo óptico, também se mostraram como potenciais fatores de risco de recaída após a enucleação, embora com menor significância estatística (KOPELMAN JE; MCLEAN IW; ROSENBERG SH,1987; KHELFAOUI F, et al.,1996). Com base nestes dados, alguns desses pacientes mencionados foram tratados com quimioterapia em muitos centros (KALIKI S, et al.,2011). No entanto, não há critérios unânimes para seu tratamento já que não há resultados provenientes de ensaios clínicos prospectivos randomizados que incluam número significativo de pacientes de cada subgrupo (ONCOPEDIA,2014).

O tratamento adjuvante, com a quimioterapia e/ou radioterapia, é indicado naqueles casos com invasão transcleral e em pacientes com presença de tumor positivo no coto do nervo óptico. A indicação de tratamento adjuvante para os demais pacientes com acometimento de outras estruturas oculares é mais discutível. Na ausência de estudos randomizado, as informações disponíveis sugerem que o uso de quimioterapia adjuvante pode ser benéfica para um subgrupo selecionado de pacientes com maior risco de recaída extraocular, que inclui envolvimento da câmara anterior, corpo ciliar ou íris, infiltração maciça de coróide (> 3 mm), do nervo óptico pós- laminar ou doença coroidal focal em combinação com qualquer grau de envolvimento do nervo óptico não sendo pós- laminar (HONAVAR SG, et al,2002 ;USITALO MS, et al,2001; CUENCA A, et al.,2009; KALIKI S, et al.,2011; KALIKI S,et al., 2013).

A quimioterapia adjuvante não está indicada para pacientes com envolvimento isolado pré-laminar (CHANTADA GL, et al 2007) ou envolvimento coroideo focal isolado (BOSALEH A, et al.,2012; SCHVARTZMAN E, et al.,1996). Foram propostos diferentes regimes de quimioterapia, como tratamento durante seis meses com vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida; vincristina, carboplatina e etoposídeo; ou uma opção híbrida com cursos alternados de ambos os regimes, parece ser eficaz. (SULLIVAN EM,2014) (REFERÊNCIA)

Retinoblastoma bilateral

O tratamento de pacientes com retinoblastoma bilateral costumava ser a enucleação dos olhos com doença intraocular avançada e sem potencial visual e o uso radiação externa para os olhos remanescentes. No entanto, são descritas várias complicações associadas à radioterapia. A irradiação da órbita durante o período de crescimento rápido da infância leva à grande diminuição no volume orbitário e deformidades faciais. Além do risco aumento do desenvolvimento de segunda

neoplasia, como o sarcoma, no campo da radiação. Esse risco está relacionado com a idade em que o paciente recebe radioterapia, e diminui à medida que a irradiação é postergada (ABRAMSON DH; FRANK CM.,1998).

Estas complicações levaram ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais conservadoras. Atualmente, o tratamento dos pacientes com retinoblastoma bilateral consiste de quimiorredução sistêmica no início do tratamento para redução ao máximo da carga tumoral intraocular, seguido de terapias focais agressivas. Esta abordagem resultou em aumento nas taxas de preservação ocular e em uma diminuição (e postergação) do uso de radioterapia. Diferentes combinações de quimioterapia são utilizadas, embora os melhores resultados sejam alcançados com a combinação de vincristina, carboplatina e etoposídeo. Para pacientes com estágios intraoculares menos avançados (grupos R-E I-III, Classificação Internacional do Retinoblastoma Intraocular do grupo B), um regime menos intenso com vincristina e carboplatina é efetiva (RODRIGUEZ-GALINDO C, et al., 2007). As taxas de preservação para olhos dos grupos A e B alcançam até 100% usando esta abordagem. Para tumores intraoculares avançados (Grupos C e D), a intensificação da quimioterapia parece correlacionar-se com melhor defecho e os melhores resultados são obtidos com protocolos que incluem, pelo menos, 6 cursos de vincristina, etoposídeo e carboplatina(SHIELDS CL, et al., 2002; GUNDUZ K, et al., 1998; SHIELDS CL, SHIELDS JA, et al 1997). Os tumores centrais da retina geralmente respondem melhor com quimioterapia do que tumores na retina periférica (GOMBOS DS, et al.,2002), mas grandes tumores centrais podem estar associados a sementes subretinianas, as quais podem causar falha no tratamento. Apesar da adição de terapias focais sequenciais agressivas, a preservação de globo ainda não é maior do que 50% para os olhos do grupo D e a maioria dos pacientes, eventualmente, ainda exige irradiação (SHIELDS CL, et al., 2002).

Em geral, procura-se adiar o uso da radioterapia, o que permite um melhor crescimento orbitário e uma diminuição do risco de segundas neoplasias. Novas drogas com melhor penetração intraocular vêm sendo investigadas como o topotecano, um inibidor de topoisomerase-I com eficácia bem documentada em tumores pediátricos, e parece ser uma alternativa promissora (LAURIE NA, et al., 2005; QADDOUMI I, et al.,2012).

1.1.10. Aspectos Gerais do Tratamento de Retinoblastoma Extraocular

Na Europa e nos Estados Unidos, menos de 5% dos pacientes apresentam doença extraocular, em contraste com até 40% a 80% em países de menor renda (ANTONELLI CB, et al,2003; MENON BS, et al.,2000). São reconhecidos três padrões de doença extra-ocular: (1) disseminação loco-regional, incluindo doença orbitária, tumor se estendendo até o coto do nervo óptico e disseminação para os gânglios linfáticos pré-auriculares; (2) disseminação para o sistema nervoso central; e (3) doença metastática.

Doença Orbitária e Locoregional

O retinoblastoma orbitário ocorre como resultado da progressão do tumor através dos vasos emissários e esclera. Por esta razão, a doença escleral é considerada extraocular e deve ser tratada desta forma. O envolvimento orbitário isolado ocorre em 60% a 70% dos casos; nos demais casos ocorrem metástases linfáticas, hematogênicas e do SNC (DOZ F, et al.,1994). O tratamento deve incluir quimioterapia sistêmica e radioterapia e, desta forma, 60% a 85% dos pacientes podem ser curados. Como a maioria das recaídas ocorre no SNC, são recomendados esquemas de tratamento que utilizam drogas com penetração bem documentada do SNC. Esquemas de quimioterapia diferentes provaram ser eficazes, incluindo vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina; regimes baseado em platina e regimes à base de epipodofilotoxina; ou uma combinação de ambos (RODRIGUEZ-GALINDO C, et al,2007). Para pacientes com doença orbitária macroscópica, é recomendado que a cirurgia seja adiada até ser obtida resposta à quimioterapia (geralmente após 2 ou 3 cursos de tratamento). A enucleação deve ser realizada, e 4 a 6 cursos adicionais de quimioterapia devem ser administrados. O controle local deve ser consolidado com a radiação orbitária (40-45 Gy). Com essa abordagem, a exenteração orbitária pode ser evitada (CHANTADA G, et al.,2003). Um manejo semelhante é recomendado para pacientes com doença escleral, incluindo radioterapia, embora tenham sido descritos resultados positivos sem irradiação (ANTONELLI CB, et al,2003). Os pacientes com envolvimento isolado do coto do nervo óptico devem receber tratamento sistêmico similar e a radioterapia incluindo toda a órbita (36 Gy) com um reforço de 9 a 10 Gy até o quiasma (num total de 45-46 Gy). Os linfonodos pré-auriculares e cervicais devem ser avaliados cuidadosamente já que 20% dos casos orbitário tem metástases linfáticas (DOZ F, et al.,1994).

Doença Metastática

Embora a quimioterapia tenha um importante papel na doença localmente disseminada, seu papel no tratamento da doença metastática é limitado e o prognóstico destes pacientes é ruim, sendo raramente curadas com o tratamento convencional (LEAL-LEAL CA, et al., 2006). O uso de quimioterapia de altas doses seguido com resgate de células progenitoras hematopoiéticas autólogas tem alcançado resultados mais animadores (DUNKEL IJ, et al.,2000) inclusive em países da América Latina (PALMA J, et al., 2012).

- Metástase para Sistema Nervoso Central

A disseminação intracraniana ocorre por extensão direta através do nervo óptico e seu prognóstico é ruim (ANTONELLI CB, et al,2003; CHANTADA G,et al.,2003). O tratamento destes pacientes deve incluir quimioterapia sistêmica intensa baseada em derivados da platina e terapia dirigida ao SNC. Embora a quimioterapia intratecal tenha sido tradicionalmente utilizada, não há evidência pré-clínica ou clínica que apoie o seu uso. O uso da radioterapia nestes casos é controverso mas são observadas respostas com radiação craniospinal, usando 23,4 a 36 Gy no neuroeixo, com um reforço até alcançar 45 Gy em locais de doença mensurável. Tem sido proposta a intensificação do tratamento com altas doses de quimioterapia mieloablativa e transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas, mas o seu papel não é completamente definido (NAMOUNI F, et al., 1997; DUNKEL IJ, et al.,2010) Mesmo com a intensidade do tratamento e das respostas já documentadas para doença intracraniana, os relatos de sobreviventes são ocasionais.

- Metástases para demais sítios fora do SNC

As metástases hematogênicas podem se desenvolver nos ossos, medula óssea e, menos freqüentemente, no fígado. Embora haja relatos de sobreviventes a longo prazo nestes casos com quimioterapia convencional, são consideradas descrições anedóticas. Contudo,nos últimos anos, foi demonstrado em pequenas séries de pacientes que o retinoblastoma metastático pode ser curado com o uso de quimioterapia com alta dose mieloablativa (consistindo de regimes de indução curtos e intensos contendo agentes alquilantes, antraciclínicos, etoposídeo e compostos de platina) e transplante autólogo.O resultado parece ser excelente com esta abordagem. Pacientes com metástases ósseas distantes (fora da órbita e do crânio) que

apresentam boa resposta à quimioterapia de indução podem não necessitar radioterapia quando tratados com transplante autólogo (DUNKEL IJ, et al.,2010).

1.1.11. Avaliação dos Fatores de Risco Histopatológicos e seu Impacto como Preditores de Risco de Recaída Extraocular

Anatomia do olho

O globo ocular é constituído por 3 túnicas: externa ou fibrosa (córnea e esclera), média ou vascular (íris, corpo ciliar e coróide) e interna ou neurosensorial (retina). Internamente, o olho é formado pelo cristalino, pelo humor aquoso e pelo corpo vítreo, que o dividem em 3 compartimentos: câmara anterior, câmara posterior e espaço vítreo. É possível ainda separar o olho em 2 segmentos: anterior e posterior, sendo o cristalino o marco anatômico para essa divisão (Figura1.11)

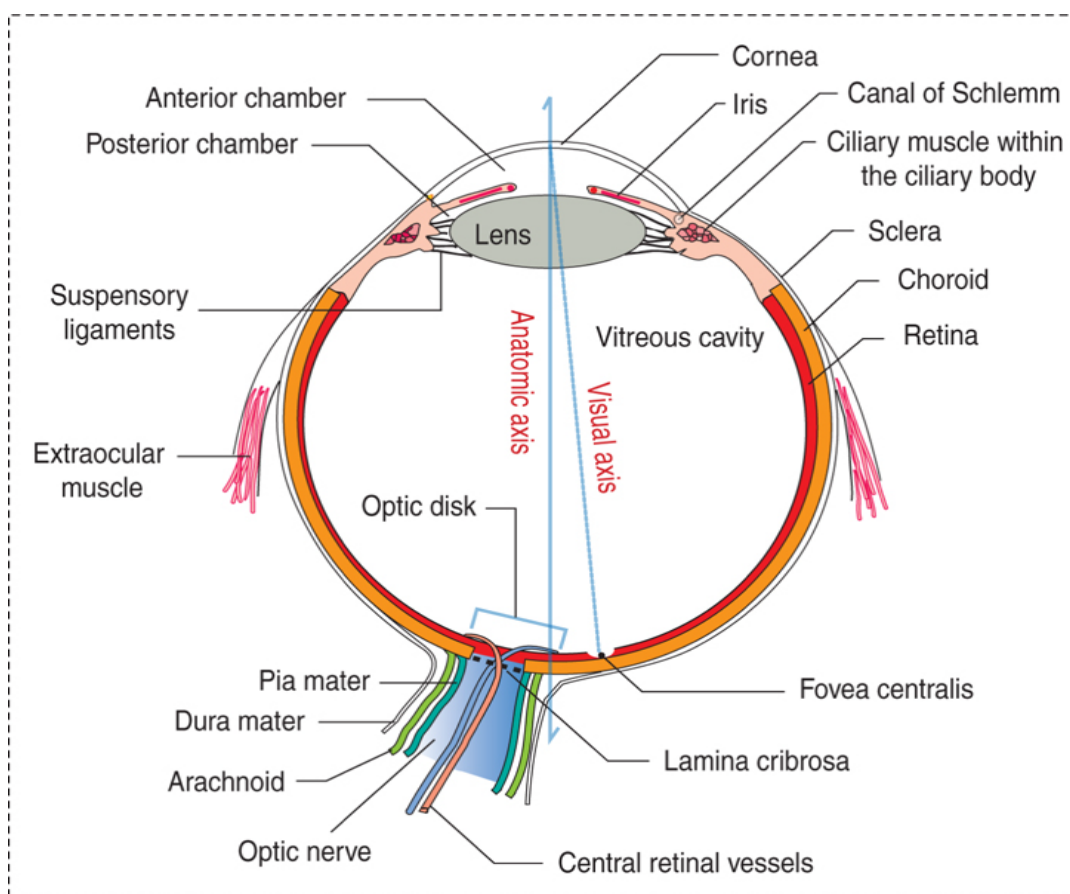


Figura 1.11: Anatomia e estruturas oculares(KIERZENBAUM,2012)

Esclera

Corresponde ao “branco do olho”, representando os 5/6 posteriores da túnica externa. Continua, anteriormente, com a córnea e, posteriormente, com a dura-máter e formando a lâmina crivosa, pela qual passam os feixes de axônios do nervo óptico.

É constituída basicamente por fibras colágenas, servindo de barreira física para o conteúdo intraocular e local de fixação para os músculos extraoculares.

Coróide

A coróide consiste em: vasos sangüíneos, tecido conectivo e células pigmentares. Está localizada entre a retina (camada interna) e a esclera (camada externa). É responsável pelo aporte de oxigênio e de nutrição das camadas externas da retina. Existe um espaço virtual entre a coróide e a esclera, o qual pode ser preenchido por sangue ou por líquido seroso em algumas patologias oculares.

Nervo óptico

Os axônios das células ganglionares presentes na camada de fibras nervosas da retina chegam ao nervo óptico através do disco óptico, o qual não possui fotorreceptores e corresponde, portanto, a uma mancha cega fisiológica. A maioria dos discos ópticos tem uma cavidade central, denominada “escavação”, a qual é pálida em comparação com a coloração rósea das fibras nervosas que a circundam. Há aproximadamente um milhão de axônios no nervo óptico. Atrás do globo ocular, esses axônios tornam-se mielinizados e o nervo óptico é revestido pelo fluido cerebroespinal do espaço subaracnóideo, sendo protegido por uma bainha contínua com as meninges cerebrais.

O retinoblastoma é um tumor que se origina nas células neuroblásticas que formam as camadas nucleadas da retina. Macroscopicamente, o tumor é classificado quanto ao seu padrão de crescimento em endofítico, exofítico, infiltrativo difuso e necrótico.

Achados macroscópicos

Padrão Endofítico : são tumores que crescem da retina em direção à cavidade vítrea e podem dispersar nestes pequenos fragmentos da neoplasia, as chamadas sementes vítreas.

Padrão Exofítico : são tumores que crescem da retina em direção ao espaço sub-retiniano e coróide, descolando a retina e gerando sementes sub-retinianas , sendo propenso à invasão da coróide.

Padrão Misto: é o padrão mais comum, exibindo características endofíticas e exofíticas (Figura 1.12).

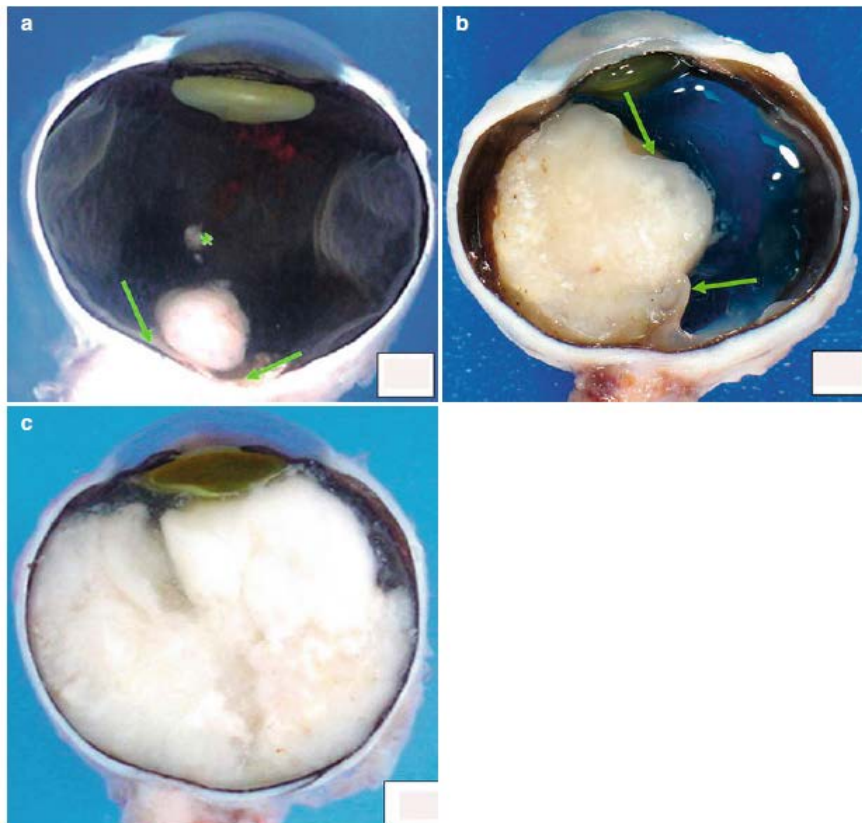


Figura 1.12 : Padrões de crescimento do tumor. . a) Padrão endofítico, o tumor se origina na retina (setas verdes) e cresce em direção ao vítreo com a presença de sementes vítreas (*) b) Padrão exofítico, o tumor se origina na retina (setas verdes) e cresce em direção ao espaço sub-retiniano. c) Padrão misto, combinação dos padrões endofítico e exofítico (Fonte: adaptado de CHÉVEZ-BARRIOS P, EAGLE RC, 2009).

Padrão Infiltrativo Difuso : possui importância clínica principalmente em crianças mais velhas. Neste padrão de crescimento, o tumor infiltra difusamente a retina sem formar uma massa tumoral definida, usualmente invade o segmento anterior produzindo o pseudo-hipópio tumoral, sendo habitualmente confundido com um processo inflamatório.

Padrão Necrótico: o retinoblastoma com extensa necrose pode clinicamente mimetizar um celulite orbitária com quemose e proptose (CHÉVEZ-BARRIOS P, EAGLE RC, 2009).

Aspectos histopatológicos

O retinoblastoma se caracteriza histopatologicamente por ser um tumor retiniano formado por células de tamanho médio, com núcleos grandes e citoplasma escasso, intensa atividade mitótica, apoptose frequente e focos de necrose com calcificação. As áreas de necrose tipicamente estão ao redor de vasos sanguíneos que são circundados por uma faixa de células neoplásicas viáveis em um raio de 90-10 µm. A grande atividade mitótica e de necrose do tumor usualmente libera ADN das células, formando depósitos basófilos nas membranas basais. A maioria dos tumores cresce em camadas ou grandes focos de células indiferenciadas; ocasionalmente podem ser observadas áreas de diferenciação do tumor, formadas por fleuretes e rosetas. Tumores bem diferenciados exibem aspecto típicos de fotorreceptores, com células agregadas no formato de bouquets, os chamados fleuretes, e não mostram mitoses ou necrose. Tumores compostos apenas por fleuretes, são chamados de retinocitoma ou retinoma, e representam a variante benigna do retinoblastoma. As rosetas de Flexner-Wintersteiner são compostas por um anel de células com um lúmen central análogo ao espaço sub-retiniano. As células são unidas por aderências intercelulares similares àquelas encontradas nos fotorreceptores. Rosetas de Homer Wright são formadas por um anel de células com centro preenchido por filamentos citoplasmáticos. (CHÉVEZ-BARRIOS P, EAGLE RC, 2009).

1.1.11.1. Recomendação para o Processamento Patológico dos Olhos Enucleados

Para a obtenção do material do produto de enucleação de acordo com o consenso (SASTRE X, et al.,2009), recomenda-se, pelo menos, um total de 4 blocos. Um bloco se constitui da secção do nervo-óptico-papila. (NO), e contém o nervo óptico, tumor e estruturas do segmento anterior. (Figura 1.13a). Em outros dois blocos, denominados calotas (o tecido remanescente logo após o corte NO) em sentido

antero-posterior com a finalidade de examinar com maior profundidade o grau de invasão coroidea. (Figura 1.13 b). O quarto bloco constitui o coto do nervo óptico, que deve ser obtido previamente a abertura do globo ocular. É recomendável obter lâminas (Figura 13c) que permitam ver em um mesmo corte : a emergência do do nervo óptico, a lâmina cribrosa e o nervo no nível pós-laminar.

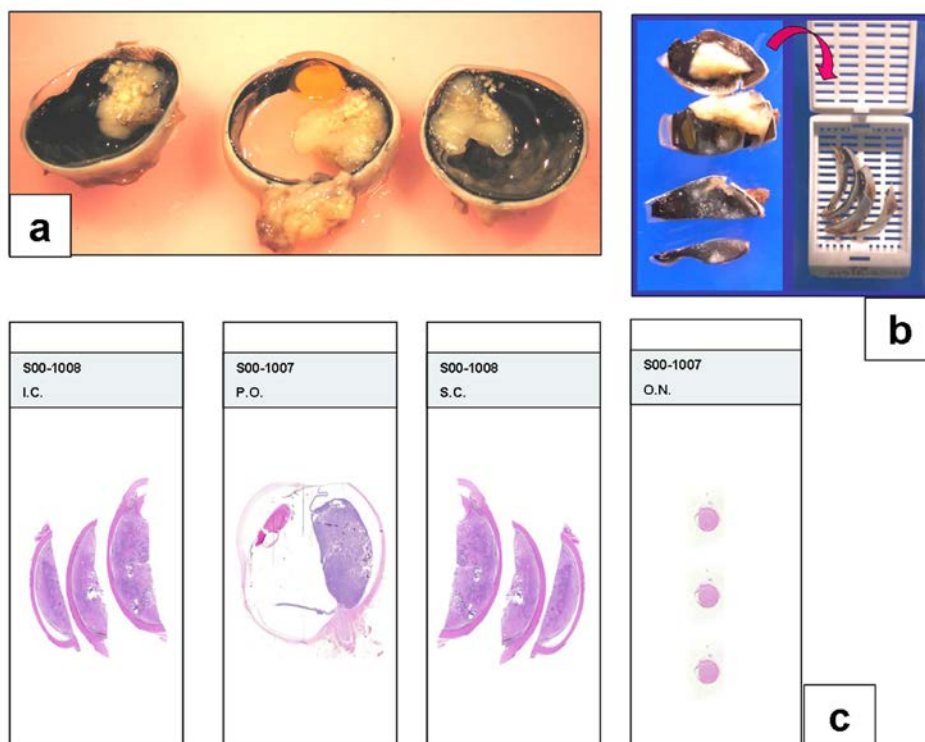


Figura1.13 :Processamento dos olhos enucleados- Cedida pelo Dr. Guillermo Chantada do Protocolo GALOP.

a) Blocos b) Calotas c) Lâminas

1.1.11.2. Definições de invasão de estruturas oculares por diferentes grupos no mundo

Definições de invasão coroidea

1) Definição do COG (Children's Oncology Group):

A invasão coroidea real se define pela presença de células tumorais basófilas, viáveis agrupadas de forma confluyente sem necrose associada. Em geral, as células tumorais não entram em necrose com frequência quando invadem a coroide.

2) Definição da Sociedade Francesa de Câncer Infantil:

Invasão focal (C1): Quando o tumor ocupa menos que espessura total da coroide.

Invasão maciça (C2): Quando o tumor ocupa o total da espessura da coroide.

3) Definição do Consenso:

Foram usados os critérios a seguir:

I: Sem invasão coroidea posterior

II: Com invasão coroidea posterior

IIA: A maior dimensão do comprometimento tumoral na coroide é menor de 1 mm em sua dimensão máxima.

IIB: Dimensão máxima de 1 a 3 mm

IIC: Dimensão maior de 3 mm (Figura 1.14a) em qualquer dimensão (largura ou em profundidade)

IID: Tumor evidente na coroide de forma grosseira

De acordo com esta definição, se considera invasão coroidea focal (N1), os subgrupos IIA e IIB e invasão coroidea maciça (N2), os subgrupos IIC e IID.

Definição de invasão do nervo óptico:

Considera-se a invasão pré-laminar (N1), pós-laminar com coto livre de tumor (N2) ou pós-laminar com tumor no coto do nervo óptico (N3). Esta classificação não distingue o comprometimento intralaminar ou laminar, que é classificado como pré-laminar. É considerada invasão pós-laminar todo comprometimento tumoral que se estenda além do aspecto posterior da lâmina cribrosa, tida como o ponto de inserção da esclera no nervo óptico (Figura 1.14c). Deve-se medir o grau de extensão em milímetros caso seja pós-laminar e correlacionar com o tamanho total do nervo óptico (CHANTADA GL, et al.,2007).

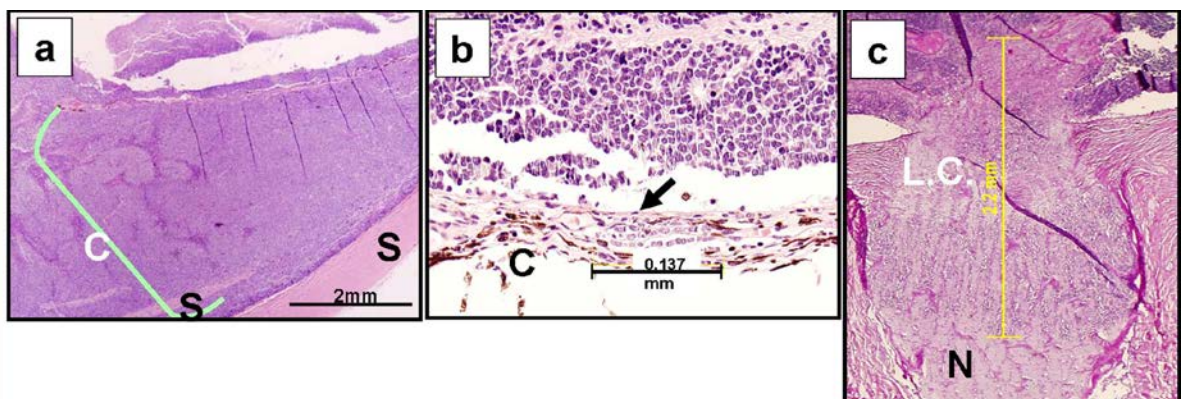


Figura 114: Cortes microscópicos a) Corte microscópico da Coroide (C) com invasão maciça e imagem esclera (S) b) Corte microscópico da Coroide (C) com invasão maciça c) Corte microscópico do Nervo Óptico (N) e destaque na linha amarela da Lâmina Cribrosa (LC)

Definição de Invasão escleral

A invasão escleral se classifica em intra-escleral (S1) (Figura 1.15), quando a mesma inclui células, ou acúmulos celulares dentro da esclera sem chegar na extremidade conjuntival. Quando as mesmas atingem além deste limite, invadindo os tecidos moles da órbita, se considera como invasão transescleral (S2) (Figura 1,16) e o paciente, será estratificado como estadió IRSS 2 se não houver evidências de extensão metastática.

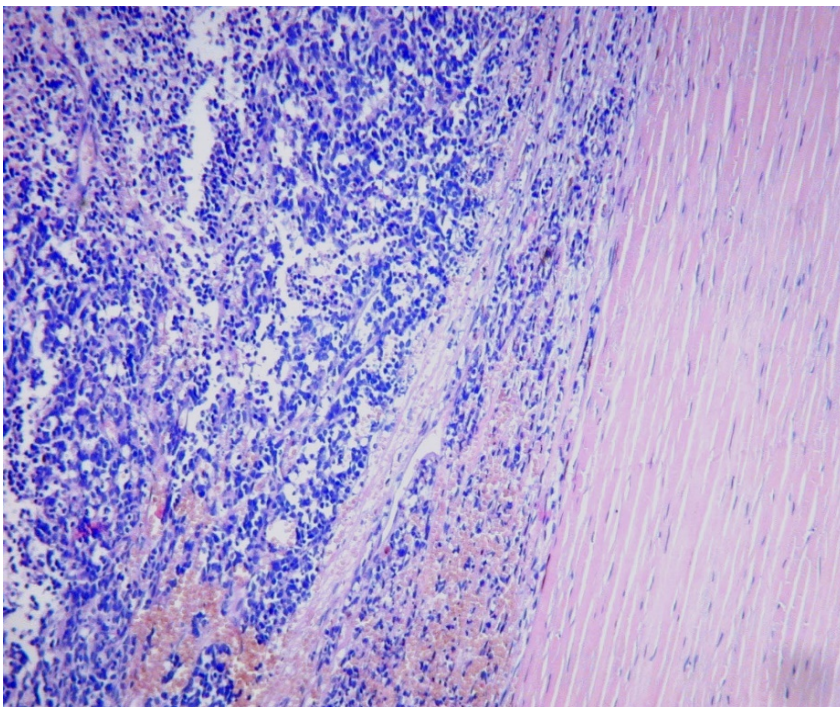


Figura 1.15: Invasão intra-escleral (Cedida pelo Dr. Guillermo Chantada do Protocolo GALOP).

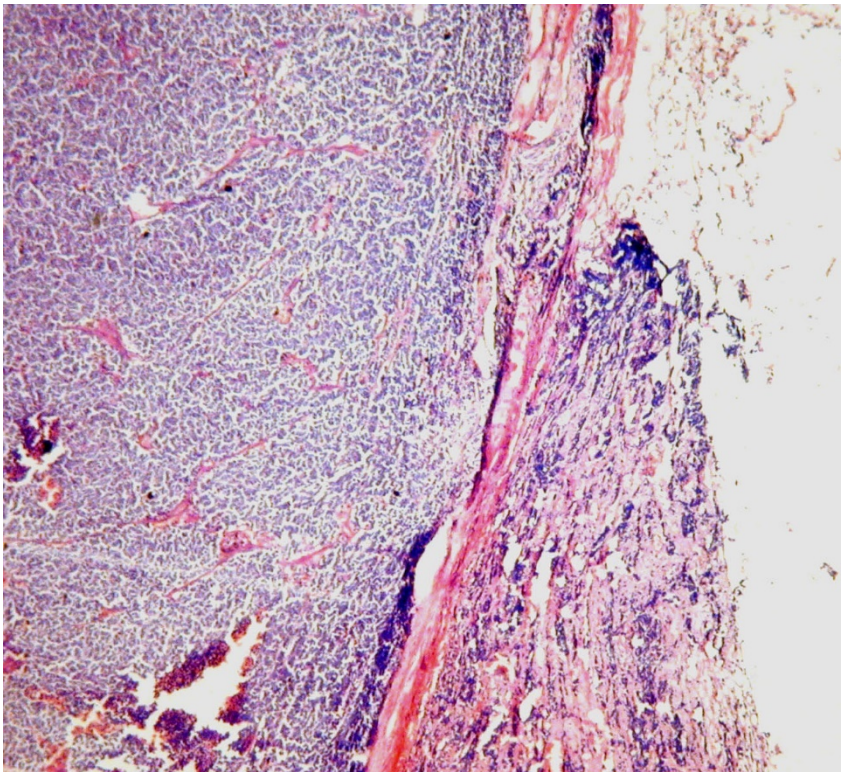


Figura 1.16: Invasão transescleral (Cedida pelo Dr. Guillermo Chantada do Protocolo GALOP).

1.1.11.3. Manejo de Acordo com Estadiamento IRSS e Fatores de Risco Histopatológicos

A análise estatística de múltiplas variáveis sugere a correlação entre certos achados histopatológicos e o prognóstico. Alguns prováveis fatores de risco para o desenvolvimento de metástases têm sido descritos (Figura 1.17).

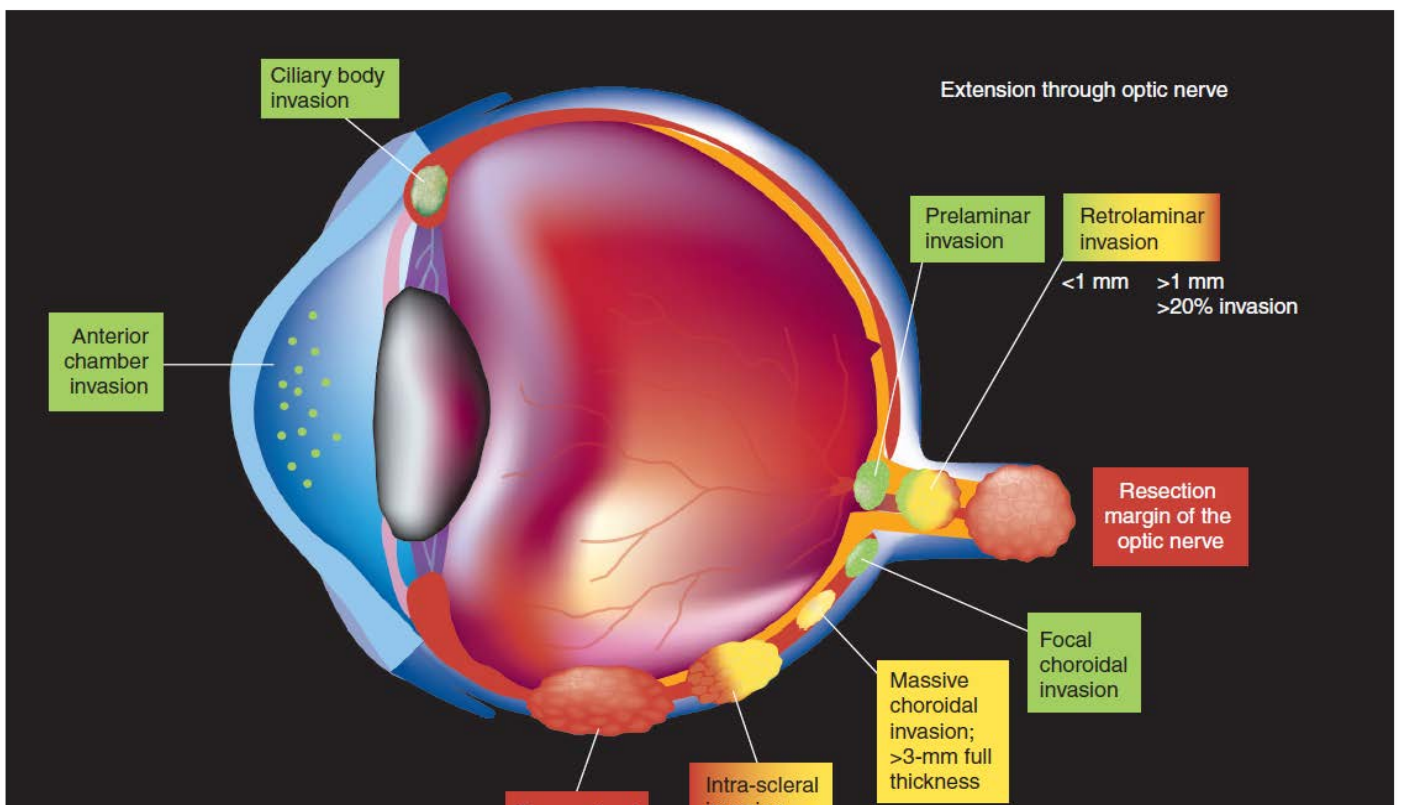


Figura1.17: Representação esquemática dos fatores de risco patológicos em retinoblastoma de alto risco. Fatores de risco patológicos indicando baixa probabilidade de recaída extraocular se não tratado (0-5%) são demonstrados em verde, aqueles com risco intermediário (5-10%), geralmente necessitando quimioterapia para reduzir esse risco são mostrados em amarelo e aqueles em vermelho representam os casos de alto risco (>10% probabilidade de recaída extraocular se não tratados após a enucleação). Essas estimativas podem variar quando combinações dos fatores de risco patológicos estão presentes. (CHANTADA GL et al.2012, com permissão)

ESTADIO IRSS1 - SEM TRATAMENTO ADJUVANTE:

Estudos de fatores de risco baseados no estudo histopatológico do olho mostraram o desenvolvimento de metástases à distância em pacientes com doença intraocular (KHELFAOUI F, et al.,1996; SHIELDS CL, et al,1994; PE'ER J, et al.,1997). Porém há controvérsia no manejo de distintos subgrupos de pacientes como por exemplo aqueles com invasão coroidea isolada, por exemplo (SHIELDS CL, et al.,1993 CHANTADA GL, et al,2004; USITALO MS, et al,2001). A experiência no manejo destes pacientes prescindindo o uso da quimioterapia adjuvante na América Latina e outros países de renda mais baixa tem apresentado bons resultados (

CHANTADA GL, et al.,2010; CHANTADA G, et al.2004; SCHVARTZMAN E, et al.,1996).

Além do envolvimento da coroide, a invasão do segmento anterior (HAIK BG, et al.,1987)., o grau de diferenciação, o tamanho do tumor (ZELTER M, et al.,1991), o comprimento do nervo óptico (WHITE L.,1991), têm sido implicados também como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento metástases após enucleação. Com base nesta experiência, estes pacientes têm sido tratados com quimioterapia em muitas centros. O protocolo de tratamento do grupo americano COG ARET 0332 (MEADOWS AC, et al ,2009), utilizou quimioterapia adjuvante para pacientes com qualquer invasão coroidea maciça isolada ou com qualquer grau de invasão coroidea se houvesse também comprometimento concomitante do nervo óptico pré-laminar e pacientes com invasão do segmento anterior. Em outro estudo prospectivo do Instituto Curie, na França, nenhuma recidiva extraocular foi descrita com o uso de um regime de quimioterapia adjuvante de baixa intensidade (AERTS I, et al.,2013). O estudo latinoamericano GALOP 1, numa série grande de 84 pacientes de baixo risco ocorreu uma recaída (PEREZ V et, al, 2017). É importante notar que em pacientes com invasão de coroide maciça isolada, é fundamental descartar a invasão escleral. A presença de doença escleral pode passar despercebida, sem um estudo minucioso e sistemático do olho enucleado (CHANTADA GL,et al,2008). Além disso, em alguns sistemas de estadiamento ela não é considerada (CHANTADA GL,et al., 2013).

Outros estudos, como do grupo americano COG ARET 0332, não a utilizaram como um fator para o estadiamento. Em consequência, alguns pacientes descritos com invasão da coroide maciça, poderiam ter também apresentado invasão escleral. Neste subgrupo de pacientes, na experiência do grupo argentino, a quimioterapia adjuvante intensa é essencial (CUENCAA, et al.,2009; ANTONELI CB, et al.,2007).

A ausência dos critérios de diagnóstico uniformes sobre a forma como processar os olhos enucleados e a atribuição dos diferentes graus de invasão coróide ou escleral foi uma limitação para comparar os resultados globalmente (CHANTADA GL, et al,2008). Porém, recentemente, a publicação de consenso padronizado nesta área permitiu uma análise adequada das diferentes estratégias em diferentes subgrupos de pacientes em todo o mundo (SASTRE X, et al.,2009).

ESTADIO 1 (IRSS) E FATORES DE ALTO RISCO NA PATOLOGIA QUE NECESSITAM DE TRATAMENTO ADJUVANTE:

Fatores histopatológicos de alto risco que justificam a utilização de quimioterapia adjuvante em pacientes com estadio 1, incluem:

- Invasão pós-laminar do nervo óptico com coto livre.
- Invasão intra-escleral.
- Tumor no coto do nervo óptico.

INVASÃO DO NERVO ÓPTICO PÓS-LAMINAR COM COTO LIVRE :

Para os pacientes com invasão do nervo óptico pós-laminar com coto livre a maioria dos estudos indicam quimioterapia adjuvante sistematicamente para todos estes pacientes (HONAVAR SG, et al,2002). O protocolo latinoamericano GALOP1 indicou quimioterapia adjuvante usando o esquema desenvolvido pelo Hospital de Pediatria Garrahan (HPG)) na Argentina que incluía 8 ciclos e doses de alta intensidade. Nesta série, a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 94% (CHANTADA GL, et al 2007). Este estudo é resultado da experiência no tratamento usando 3 protocolos prospectivos sucessivos a partir de 1988 a 2004. A evolução destes pacientes foi muito boa já desde o primeiro protocolo com o uso de quimioterapia com 3 drogas baseado em antraciclínicos, ciclofosfamida e vincristina(SCHVARTZMAN E, et al.,1996). Não obstante, este esquema esteve associado com efeitos tardios indesejados pelas altas doses cumulativas de ciclofosfamida e doxorrubicina. Há dados sucessivos demonstrando que, em análise multivariada, a presença concomitante de extensão escleral ou invasão coroidea maciça adiciona substancialmente um fator de risco para estes pacientes (CHANTADA GL,et al,2004). Portanto, a partir do segundo estudo HPG, pacientes com invasão pós-laminar do nervo óptico foram divididos em dois grupos:1-Pacientes com invasão da esclera concomitante e / ou coróidea total (definido como invasão maior do que 50% da espessura ou mais de um foco): estes pacientes foram considerados de alto risco de recaída extra-ocular e, portanto, receberam quimioterapia adjuvante ; 2- Pacientes sem invasão da esclera concomitante e / ou coroidea total: estes pacientes foram considerados de baixo risco de recaída extraocular e, portanto, não receberam quimioterapia adjuvante. Os resultados do

segundo protocolo sugeriram que os pacientes do grupo 2, provavelmente, não necessitavam tratamento adjuvante após enucleação (CHANTADA G, et al. 2004). Esta estratégia foi continuada no terceiro protocolo, porém, com a inclusão de mais pacientes neste estudo, alguns pacientes evoluíram com recaída extra-ocular (CHANTADA GL, et al., 2010). Em uma avaliação mais detalhada, foi demonstrado que os pacientes com um grau de invasão maior do nervo óptico medido em porcentagem de invasão mais que 20% do nervo ou mais do que 1 mm além da lâmina cribrosa, constituíam um grupo de risco mais alto de recaída. Estes mesmos pacientes passaram a receber quimioterapia adjuvante e, a partir de então, não houve mais recidivas (CHANTADA GL, et al, 2007). Desde a publicação do consenso para o manejo de olhos enucleados com retinoblastoma, alguns grupos têm subclassificado separadamente os pacientes com invasão intra-laminar do nervo óptico e, portanto, aqueles que apresentavam invasão pós-laminar menor que 1 mm passaram a ser categorizados como intralaminares/laminares. O segundo estudo HPG mostrou que, efetivamente, os pacientes do grupo 1 apresentaram um risco aumentado de recidiva extra-ocular, mas a SLE foi menor do que a esperada, apesar do uso de quimioterapia adjuvante, já que alguns pacientes recidivaram e, especialmente, o sistema nervoso esteve envolvido em todos os casos. Embora o número de pacientes tenha sido relativamente baixo, parece que os pacientes com invasão da esclera concomitante são, particularmente, um grupo de risco, uma vez que todas as recaídas se concentraram neste subgrupo (CHANTADA G, et al. 2004) Nenhum paciente com invasão da coróide total concomitante com a invasão pós-laminar do nervo óptico, como determinante de alto risco tratados na Argentina recaiu, embora a experiência combinada com o Memorial Sloan Kettering, em Nova Iorque, 2 de 4 pacientes com esta apresentação recaíram. No segundo protocolo HPG, a quimioterapia adjuvante incluía esquema de dose de baixa intensidade, consistindo na combinação de carboplatina e etoposídeo alternada com ciclofosfamida e vincristina em um total de 8 ciclos (CHANTADA G, et al, 2004). Conseqüentemente, no terceiro e quarto estudos, houve uma intensificação do tratamento para pacientes do Grupo 1 com invasão de esclera e / ou coróide total, recebendo o esquema desenvolvido no HPG que já havia mostrado resultados satisfatórios em pacientes com doença orbitária. Este esquema incluía também a combinação de carboplatina e etoposídeo, embora com uma dose mais elevada do que no segundo protocolo, alternando com uma dose mais elevada ciclofosfamida, idarubicina e vincristina. Nestes casos, não foi administrada radioterapia orbitária em nenhum protocolo. Os resultados desta combinação foram

excelentes visto que no terceiro protocolo não houve recaídas em um total de 23 pacientes (CHANTADA GL, et al., 2010).

INVASÃO INTRAESCLERAL ISOLADA (SEM INVASÃO CONCOMITANTE DO NERVO ÓPTICO PÓS-LAMINAR) :

Há poucos dados sobre o tratamento desses pacientes mas, geralmente, o envolvimento intra-escleral se apresenta em associação com outros fatores de risco, especialmente com pós- laminar invasão do nervo óptico o que dificulta estimar o seu valor prognóstico independente. O HPG publicou sua experiência no tratamento desses pacientes. Assim como nos casos de invasão pós-laminar do nervo óptico com coto livre, o uso de um esquema de quimioterapia de maior dose, mostrou-se superior na prevenção da recaída extra-ocular. Neste estudo, incluindo 32 casos de 1988 a 2007, 21 tinham invasão intra-escleral. Do total de 32 doentes, 7 tiveram recaída extraocular e foram a óbito pela doença. A utilização de um esquema de maior intensidade mencionado acima, foi significativamente associado com a uma melhor sobrevida visto que os pacientes que receberam esquemas de menor intensidade recaíram. Em nenhum dos 16 pacientes que receberam o esquema intenso houve recaída (CUENCA A, et al.,2009). Nestes protocolos não foi administrada radioterapia orbitária profilática em nenhum caso. O padrão de recaída incluiu fundamentalmente a recaída em SNC. Em 2/7 recaídas a órbita estava envolvida, embora nunca de forma isolada.

A experiência de outros grupos é comparável. Um estudo de Antoneli et al, demonstrou, numa série de 14 pacientes com doença escleral microscópica, que estes pacientes (analisados juntamente com aqueles com doença orbitária maciça), se beneficiaram de um esquema mais intenso de quimioterapia incluindo ifosfamida e etoposideo (ANTONELI CB, et al.,2007).

ESTADIO 1 IRSS COM BUFTALMIA

Os pacientes com buftalmia (aumento dos olhos), mas sem evidência por exames de imagem de extensão extra-ocular, têm uniformemente doença avançada. Há relatos de que os pacientes que se apresentam com buftalmia apresentam uma chance significativamente maior de ter fatores de risco na patologia e, especialmente, no coto do nervo óptico (CHANTADA GL, et al.,2009).

Acredita-se também que, devido a este aumento ocular, a enucleação pode ser mais difícil porque seria mais difícil obter um segmento do nervo óptico de um comprimento suficiente para evitar tumor na margem cirúrgica ou mesmo pelo risco de perfuração ocular

produzindo uma semeadura de células tumorais na órbita (BELLATON E, et al.,2003). Os pacientes com buftalmia têm um risco significativamente maior de ter tumor no coto do nervo óptico e, assim, em geral,têm uma sobrevida menor ou apresentam sequelas cosméticas, funcionais ou endocrinológica frequentes associadas à exposição à radiação da órbita (CHANTADA GL, et al.,2009). Esta informação pode ser utilizada para agir precocemente com um tratamento agressivo para tentar reduzir estes riscos. Por essa razão, com base na experiência limitada publicada pelo grupo francês do Instituto Curie, propõe quimioterapia neoadjuvante com carboplatina e etoposideo (e em alguns pacientes com ciclofosfamida) para estes pacientes(BELLATON E, et al.,2003). Deve notar-se que estes pacientes não apresentam doença orbitária detectável nos estudos de imagens visto que que se houvesse, deveriam ser estadiados como estadio 3 IRSS. O uso de quimioterapia neo-adjuvante nestes pacientes com doença extraocular evidente tem sido muito bem sucedida, obtendo-se uma resposta tumoral importante com regressão das manifestações tumorais, na maioria dos pacientes, permitindo evitar a exenteração orbitária (ANTONELLI CB, et al,2003;CHANTADA G, et al,2003)

Em estudo argentino com o uso da estratégia de quimioterapia pré-operatória em pacientes com buftalmia , foi visto que não apresentaram recidivas e o número de casos com tumor no coto do nervo óptico diminuiu e não foi necessário o uso dada radioterapia. A estratégia foi mantida no protocolo GALOP 1 (Figura 1.18) que, em 7 pacientes sem evidências de doença extraocular e com buftalmia, apenas um apresentou recidiva extraocular orbitária.(CHANTADA GL, et al.,2014).

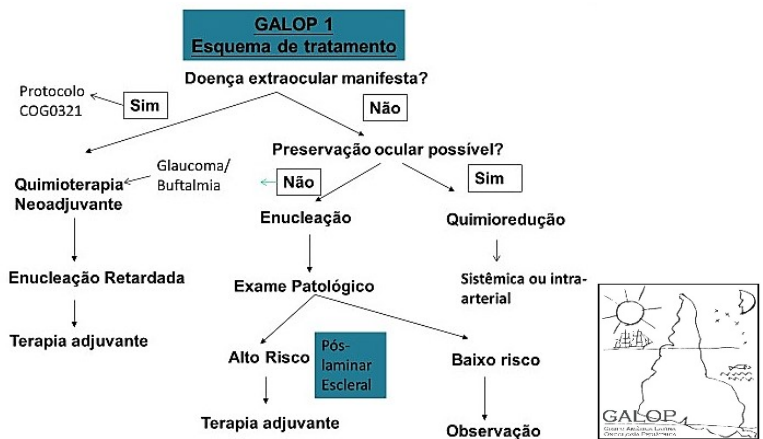


Figura 1.18: Representação esquemática do Protocolo GALOP 1 (Grupo America Latina Oncologia Pediátrica) – cedido pelo Dr. Guillermo Chantada, coordenador do Protocolo.

PACIENTES COM DOENÇA EXTRAOCULAR MICROSCÓPICA RESIDUAL :

Há poucas evidências publicadas sobre o tratamento destes pacientes. As situações mais comuns envolvem a presença de tumor no coto do nervo óptico e em menor medida doença orbitária microscópica através da esclera. Com as técnicas de imagem atuais assim como o tratamento de pacientes com buftalmia com quimioterapia pré-enucleação, é possível identificar os pacientes que se apresentam com risco de apresentar esta complicação. Normalmente, um paciente adequadamente estudado por exames de imagens que não têm glaucoma, buftalmia ou outro sinal de doença intra-ocular avançado e que é enucleado por um oftalmologista experiente, é extremamente raro que se detecte a doença residual microscópica no momento da enucleação. A experiência prévia de estudos na Argentina incluíam um esquema utilizando radioterapia precoce e quimioterapia sistêmica. No primeiro protocolo do Hospital Garrahan foi usado um regime de quimioterapia menos intenso com a adição de quimioterapia intratecal. Em ambos os estudos, a sobrevida livre de eventos em 5 anos foi encontrado cerca de 70% (CHANTADA G, et al., 2004; CHANTADA GL, et al.,2009). Da mesma forma, no Brasil, foram relatados os resultados de dois protocolos consecutivos. De 1987 a 1991, a quimioterapia consistiu de vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida, além de cisplatina e teniposideo. De 1992 a 2000, a quimioterapia incluiu ciclos de ifosfamida, etoposideo, cisplatina e teniposideo. A dose de radioterapia externa era 4000-5000 cGy na órbita. Também foi administrada a quimioterapia intratecal tripla. O tratamento foi bem sucedido em 20 de 32 pacientes (63%) com doença orbitária e em 22 de 29 (76%) com margem do nervo óptico positiva (ANTONELLI CB, et al,2003).

2. JUSTIFICATIVA

Até recentemente não havia disponível um consenso de um sistema de estadiamento, assim como um consenso de patologia com definições comuns para invasão de estruturas oculares para avaliação de olhos enucleados. A utilização destes consensos foi um avanço fundamental para integração harmônica entre os procedimentos diagnósticos e de estadiamento usados em diferentes centros em países em desenvolvimento que tornam possível a comparação dos resultados do tratamento e o desenho de futuros estudos prospectivos Há escassa informação acerca de achados histopatológicos e desfecho no nosso contexto notadamente sem

registro de estudos brasileiros após os consensos mencionados. (CHANTADA GL, et al.,2011). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) é um centro de referência de câncer que recebe pacientes de todo o Estado do Rio de Janeiro e do Brasil e vem se tornando referência no tratamento de retinoblastoma desde a implementação de estrutura especializada em Oncologia Ocular em 2006. São matriculados anualmente cerca de 10 a 20 pacientes ao ano com retinoblastoma, sendo que a maioria dos casos ainda com a doença localmente avançada, necessitando enucleação como tratamento. É importante conhecer o comportamento dos pacientes com doença intraocular primariamente enucleados, através do estudo criterioso os fatores histopatológicos com base nas novas definições do consenso de patologia

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Analisar a sobrevida geral e sobrevida livre de doença em pacientes com retinoblastoma unilateral, primariamente enucleados no Serviço de Oncologia Pediátrica do INCA, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2015.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever variáveis sociodemográficas, epidemiológicas e clínicas
- Classificar os casos segundo o estadiamento IRSS.
- Revisar os achados histopatológicos nos tumores enucleados, com ênfase na invasão de nervo óptico, coróide e esclera.
- Verificar a ocorrência de divergências entre laudos histopatológicos e os dados revistos pelo estudo e seu impacto no desfecho.
- Correlacionar os achados histopatológicos com o tratamento realizado.
- Estimar as probabilidades de sobrevida dos diversos subgrupos segundo o estadiamento, fatores histopatológicos e tipo de tratamento.
- Identificar fatores epidemiológicos, clínicos, relacionados à doença e às características histopatológicas do tumor associadas ao prognóstico.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Tipo de Desenho do Estudo

Foi realizado estudo observacional descritivo de coorte, com aferição retrospectiva de pacientes atendidos no Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2015.

4.2. Local do Estudo

Este estudo foi realizado na Seção de Oncologia Pediátrica do INCA – Hospital de Câncer I e Divisão de Anatomia Patológica – DIPAT.

4.3. População do Estudo

Foram analisados todos os pacientes com retinoblastoma, matriculados no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2015, que atenderam aos critérios de elegibilidade propostos.

4.3.1. Critérios de Inclusão

- 1) Pacientes com retinoblastoma unilateral submetidos à enucleação primária (estadio D/E IRC e/ou Reese-Ellsworth V)

4.3.2. Critérios de Exclusão

- a) Pacientes submetidos a quaisquer tratamentos prévios fora da instituição
- b) Pacientes submetidos a quaisquer tratamentos conservadores
- c) Pacientes com retinoblastoma extraocular (IRSS E 3) ou metastático (IRSS E 4a ou E 4b) ao diagnóstico.
- d) Diagnóstico histopatológico diferente

4.4. Metodologia

4.4.1. Coleta de Informações

O instrumento de coleta de dados foi através de ficha estruturada dos dados necessários para a realização do estudo.

O processo de coleta de dados feito de forma indireta através de:

- Prontuários;
- Sistema informatizado de registro de dados secundários (intranet)

A estratégia para controle de qualidade das informações foi a coleta por mais de um profissional além da pesquisadora com posterior comparação. Isso foi realizado pela Dra. Clarissa Mattosinho, oftalmologista responsável pela Área de Oncologia Ocular da Seção de Oncologia Pediátrica do INCA.

Nos casos em que se constatou perda de seguimento, foi tentado contato telefônico e envio de telegrama para localização dos pacientes e obtenção de informação sobre seus estados vitais.

4.4.2. Estruturação do Banco de Dados

Foi criado um banco de dados e através do programa editor de planilhas, *Microsoft Office EXCEL*, foram armazenados e gerenciados os dados, preservando as características de cada variável.

4.4.3. Variáveis do Estudo

As variáveis analisadas no estudo incluíram características demográficas, socioeconômicas, clínicas e histopatológicas relacionadas ao retinoblastoma.

Variáveis Sócio-Demográficas:

Características demográficas

- Idade ao Diagnóstico: Foi calculada pela diferença entre a data do diagnóstico e a data de nascimento em meses
- Sexo: masculino; feminino
- Procedência: Estado e Cidade de origem

Características socioeconômicas

A avaliação sócio-econômica foi coletada através das informações contidas na ficha do serviço social que constavam no prontuário.

- Renda familiar – foram obtidos os valores informados nos prontuários, quanto aos valores em salários mínimos ou em moeda corrente na época. Foi usada uma tabela com correção destes valores em salários mínimos correspondentes na ocasião (site: contábeis.com.br -acessado em 26 de junho de 2017).
- Escolaridade da mãe – foram obtidas as informações quanto ao grau máximo de frequência à escola que a mãe do paciente frequentou (definido como analfabeta,

fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, superior incompleto, superior completo).

Variáveis clínicas

Características clínicas

- *Lag Time*: Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, que foi calculado pela diferença entre a data do diagnóstico histológico, no caso da enucleação, e data referida para o início dos sintomas. Foi considerada a data do início dos sintomas, a que estava referida na anamnese;

- Presença de sinais e sintomas:

Leucocoria - corresponde a presença de um reflexo pupilar anormal branco, róseo ou amarelo esbranquiçado sugerindo uma anormalidade anterior à retina, que reflete a luz incidente à pupila antes que a luz alcance a retina ou a coroide.

Pseudocelulite - considerada quando haviam achados clínicos semelhantes a celulite orbitária infecciosa mas em decorrência de glaucoma agudo.

Glaucoma - neste estudo foi definido glaucoma como:

- Pressão intra-ocular > 20mmHg
- Pressão intra-ocular > 15mmHg, com pressão intra-ocular no olho contralateral < 8 mmHg.

Buftalmia – foi definida neste estudo como o aumento >20% do diâmetro corneano do olho acometido em comparação com olho contralateral.

- Lateralidade do olho acometido- direito; esquerdo.

Avaliações para a presença de Hereditariedade:

-História familiar de retinoblastoma- não; sim

- Síndrome de deleção do 13 q – não; sim

- Estudo da mutação do gene RB1 por técnicas de investigação como Polimorfismo de conformação de fita simples (SSCP, *Single Strand Conformation Polymorphism*), Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MLPA, *Multiplex ligation-*

dependent probe amplification) e Sequenciamento de ADN (DNA, *deoxyribonucleic acid*) que fazem parte da rotina institucional para todos os pacientes com retinoblastoma- não; sim

Características da doença

Os estadiamentos iniciais utilizados ao diagnóstico foram: a classificação de *Reese-Ellsworth* – R-E (ANEXO I) e a Classificação Internacional do Retinoblastoma Intraocular – *International Retinoblastoma Classification* – IRC (ANEXO II). Os pacientes elegíveis para enucleação por R-E foram os do Grupo V e por IRC os estadios D e E.

Características histopatológicas

Análise Histopatológica

Os blocos de parafina dos olhos primariamente enucleados foram submetidos a revisão histopatológica. Três estruturas oculares foram particularmente observadas quanto à presença e grau de invasão da esclera, coróide e nervo óptico. Estas avaliações foram realizadas pela pesquisadora acompanhada, em todas as revisões, por um patologista sênior do Departamento de Patologia do INCA, Dr. Paulo Antonio Faria. O grau de invasão da coróide e esclera e o envolvimento do nervo óptico, foram classificados de acordo com o consenso de patologia (SASTRE X, CHANTADA GL, DOZ F, et al.,2009). Quando não foi possível a avaliação do envolvimento de alguma das estruturas de interesse do estudo, foi solicitado corte de novas lâminas.

Definições de grau de invasão das estruturas oculares:

Invasão escleral

- Sem invasão escleral (S0)

- Com invasão escleral : A invasão escleral foi classificada em intra-escleral (S1), quando a mesma incluiu células, ou acúmulos celulares dentro da esclera sem chegar na extremidade conjuntival. Quando as mesmas atingiram além deste limite, invadindo os tecidos moles da órbita, se considerou como invasão trans-escleral (S2) (Figura 5)

e o paciente, foi estratificado como estágio IRSS 2 se não havia evidência de extensão metastática.

Invasão do nervo óptico

- Sem invasão de nervo óptico (N0)

-Com invasão do nervo óptico: considerou-se a invasão pré-laminar (N1), pós-laminar com coto livre de tumor (N2) ou pós-laminar com tumor no coto do nervo óptico (N3). Esta classificação não distingue o comprometimento intralaminar, o qual será registrado como pré-laminar. Foi considerada invasão pós-laminar a todo o comprometimento tumoral que se estende além do aspecto posterior da lâmina cribrosa, que é o ponto de inserção da esclera no nervo óptico (Figura 3c). A medida do grau de extensão foi feita em milímetros caso seja pós-laminar e correlacionada com o tamanho total do nervo óptico.

Esta classificação não distinguiu o comprometimento intralaminar, mas foi possível em alguns casos fazer esta distinção e foi feito o registro sempre que possível entre pré e laminar.

Invasão coroídea

- Sem invasão coroídea posterior (C0)

- Com invasão coroídea posterior : foram usados os critérios a seguir:

I: Sem invasão coroídea posterior

II: Com invasão coroídea posterior

IIA: A maior dimensão do comprometimento tumoral na coroíde é menor de 1 mm em sua dimensão máxima.

IIB: Dimensão máxima de 1 a 3 mm

IIC: Dimensão maior de 3 mm (Figura 3a) em qualquer dimensão (largura ou em profundidade)

IID: Tumor evidente na coroíde de forma grosseira

De acordo com esta definição, foi considerada invasão coroídea focal (C1) os subgrupos IIA e IIB e invasão coroídea maciça (C2) os subgrupos IIC e IID.

Foram desconsiderados os casos de comprometimento coroideo ou escleral causados por artefatos do processamento, os quais ocorrem como consequência de tração das células tumorais durante o processamento do olho.

Quando não foi possível avaliar alguma estrutura ocular adequadamente, foram solicitados recortes de material dos blocos de parafina para confecção de novas lâminas. Se ainda assim, a avaliação do acometimento das estruturas permanecesse inadequado, foram consideradas lâminas não avaliáveis para a estrutura em questão. Nos casos de tumores rotos, foi considerado como tendo um acometimento de uma estrutura ocular.

Na impossibilidade de avaliação do caso, foi considerado não avaliável e excluído da análise.

-Estadiamento IRSS (ANEXO V)

Na classificação de risco para o Estadio 1 IRSS Os fatores histopatológicos que foram considerados de *alto risco* incluíram: a invasão pós-laminar do nervo óptico (N2) e a invasão intra-escleral (S1). Além disso invasão concomitante de esclera e/ou nervo óptico pós laminar e/ou coroidea maciça.

A definição de baixo risco foi a presença de invasão pré-laminar do nervo óptico, invasão da coroide isolada e invasão do segmento anterior

- Relação entre o estadiamento IRSS e histopatologia

Características do tratamento adjuvante

Tipos de tratamento

-Quimioterapia: caso tenha recebido ou não e qual protocolo utilizado não; sim; qual o protocolo

-Radioterapia: caso tenha recebido ou não, qual localização e dose. não; sim; localização; dose

Foi indicada quimioterapia nos casos intraoculares considerados de alto risco onde havia invasão pós -laminar do nervo óptico, invasão escleral, invasão de mais de uma estrutura ocular; e nos casos extraoculares foi indicada quimioterapia e radioterapia

Os esquemas de quimioterapia utilizados foram:

- No início do período de observação, era utilizado Protocolo do *Children's Oncology Group* (COG) ARET 0332 para o tratamento dos retinoblastomas unilaterais intraoculares do grupo E do IRC com histopatologia de alto risco (envolvimento da câmara anterior, invasão coroídea maciça, corpo ciliar/íris, esclera e do nervo óptico além da lâmina cribrosa) (VENKATRAMANI R; JUBRAN RF, 2009). As drogas e doses intravenosas de quimioterápicos foram: Carboplatina (CARBO) 18mg mg/kg, Etoposídeo (VP16) 10 mg/kg e Vincristina (VCR) 0,05mg/kg a cada 21 dias num total de 6 ciclos.
- Para os casos considerados extraoculares após a enucleação (IRSS2) era utilizado no início do período de observação o Protocolo Latino- Americano para o tratamento do RB do Grupo Cooperativo Brasileiro da SOBOPE (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica) (Figura19) para os casos considerados extraoculares. As drogas e doses intravenosas utilizadas foram ifosfamida (IFO) 1800mg/m² (nos dias 1,2,3,4 e 5), VP16 100mg/m² (nos dias 1,2,3,4 e 5), Cisplatina (CDDP) 90mg/m², teniposídeo (VM26) 100mg/m² a cada 21 dias nas fases de indução e manutenção ; e doses intratecais de Metotrexato (MTX), Citarabina (Ara-C) e Dexametasona de acordo com a idade a cada 6 semanas. E ainda radioterapia externa na órbita nas doses de 40-50Gy durante a quimioterapia (Figura 4.1)(ANTONELLI CB et al, 2003).

Phase	Drug	Dose	Starting "day"	Frequency
Induction	IFO	1.8 g/m ² /day × 5	1-5	Every 21 days × 3 cycles
	VP-16	100 mg/m ² /day × 5	1-5	
Maintenance ^a	IFO (Regimen A)	1.8 mg/m ² /day × 5	1-5	A and B
	VP-16 (Regimen A)	100 mg/m ² /day × 5	1-5	"alternated"
	CDDP (Regimen B)	90 mg/m ² /day × 1	1	Every 21 days
	Teniposide (Regimen B)	100 mg/m ² /day × 1	3	
Intratecal "therapy" ^b	MTX	According to age	1	Every 6 weeks
	Ara-C			
	Dexamethasone			

Figura4.1 Esquema de quimioterapia do Protocolo Latino-Americano(SOBOPE) (ANTONELLI CB et al, 2003)

- A partir de 2008, para os pacientes extraoculares (IRSS 2), foi utilizado Protocolo do COG (ARET 0321) (Figura). As dose e drogas previstas foram: VCR, CDDP, Ciclofosfamida (CTX) e VP16 em 4 ciclos de indução nas doses mencionadas na FIGURA 4,2 abaixo além de radioterapia da órbita após a 4^o

ciclo de quimioterapia

Induction chemotherapy cycles 1 to 4

Drug	Route	Dose		Days
		Age < 36 months	Age ≥ 36 months	
Vincristine	IV push	0.05 mg/kg/day	1.5 mg/m ² /day	Days 0, 7, 14
Cisplatin	IV over 6 hours	3.5 mg/kg/day	105 mg/m ² /day	Day 0
Cyclophosphamide	IV over 1 hour	65 mg/kg/day	1950 mg/m ² /day	Days 1 & 2
Mesna*	IV over 24 hours	40mg/kg/day	1200mg/m ² /day	Days 1 & 2
Etoposide	IV over 1 hour	4 mg/kg/day	120 mg/m ² /day	Days 1 & 2
Filgrastim	SC	5 mcg/kg/day		Days 3+**

Figura 4,2: Esquema de quimioterapia do COG (VENKATRAMANI R; JUBRAN RF, 2009).

- A partir de 2012, para os pacientes com doença intraocular, foram utilizados os critérios de alto e baixo risco do protocolo GALOP1 (Grupo America Latina Oncologia Pediátrica) para o Tratamento do RB Unilateral Não Metastático (Figura 21) Para os pacientes com IRSS 1 e características de alto risco na avaliação patológica com a invasão pós laminar do nervo óptico e invasão intraescleral foram usadas as doses intravenosas de VCR 1,5mg/m², CTX 65mg/kg, Idarrubicina (IDA) 10mg/m² correspondendo ao ciclo 1 nas semanas 0,6,12, 18 e CARBO 500 mg/m² (nos dias 1 e 2) e VP16 100mg/m² (nos dias 1, 2 e 3) correspondendo ao ciclo 2 nas semanas 3,9,15 e 21 (Figura 4.3).

Ciclo 1:

Vincristina 1.5 mg/m²/dia em bolus intravenosa (DOSE MÁXIMA 2 mg)
Ciclofosfamida 65 mg/kg/dia em infusão de 1 hora (com hiperhidratação e MESNA)
Idarubicina 10 mg/m²/dia em infusão de 30 minutos. Semanas 0,6,12,18.

Ciclo 2:

Carboplatina 500 mg/m²/dia 1 e 2 IV em infusão de 1-2 h,
Etoposide 100 mg/m²/dia 1,2,3 IV em infusão de 1 hora. Semanas 3,9,15,21.

Figura 4,3: Esquema de quimioterapia do GALOP (cedido pelo Dr. Guillermo Chantada, coordenador do Protocolo GALOP).

4.4.4. Definição de Variáveis

Para o estudo foi selecionado tempo até ocorrência do óbito (evento ou falha) como variável dependente.

Evento: Morte devido ao Tumor.

Morte por progressão de doença – morte pela doença de base ou pelo tratamento da recidiva além de morte por segunda neoplasia.

Morte por toxicidade – morte ocorrida pela toxicidade do tratamento quimioterápico, radioterápico ou cirúrgico

Recaída – aparecimento de novas lesões em pacientes com resposta completa (RC), ou seja, desaparecimento de todo o tumor, sem evidência de doença após a enucleação. A recaída pode ser local, sistêmica e combinada.

Segunda neoplasia – doença maligna que surge após controle da doença e que não representa recidiva.

Perda de seguimento – última avaliação no prontuário há mais de um ano da realização da análise.

Abandono – abandono do tratamento oncológico por qualquer razão, com intervalo superior a seis semanas sem tratamento oncológico, que não seja relacionado à intercorrência do tratamento

4.5. Análise Estatística de Dados

A análise foi baseada na situação dos pacientes estudados em 29 de junho de 2017. O perfil demográfico, social, clínico e histopatológico dos pacientes foi descrito por meio de porcentagens, média, desvio padrão, mediana e valores mínimo e máximo. A comparação das características demográficas e clínicas dos pacientes foi feita pelos testes de *log-rank*. A sobrevida global foi analisada considerando como tempo de seguimento o tempo do início do tratamento até a morte por qualquer causa. A sobrevida livre de evento (doença) foi analisada considerando o tempo do início do tratamento até a ocorrência dos seguintes eventos: recidiva ou progressão de doença, morte por qualquer causa e segunda neoplasia. Considerando que o tempo de sobrevida, variável dependente ou de interesse, é definido como tempo transcorrido entre o início da observação até que o evento ocorra (morte devido ao tumor), foi utilizado como tempo de início de observação (T0), a data da realização da enucleação. Foi considerado como evento ou falha, a ocorrência de óbito devido ao retinoblastoma ou segunda neoplasia. Os dados foram considerados censurados quando ocorria os seguintes fatos: (a) pacientes vivos ao final do período de seguimento do estudo (29 de junho de 2017), (b) “perdas de observação”: pacientes que abandonaram o tratamento e/ou acompanhamento de controle. Para estes pacientes, a data da censura foi a data da última consulta registrada no prontuário.

Para estudar o efeito isolado das variáveis sobre o prognóstico do retinoblastoma, foram determinadas as taxas de sobrevida global. Esta avaliação exploratória inicial foi realizada a partir da realização de curvas de sobrevida para cada variável independente. O método utilizado foi o estimador da fórmula produto limite de Kaplan-Meier. O teste de *log-rank* foi usado para testar se as curvas de Kaplan-Meier diferiam entre categorias de uma mesma variável.

A análise estatística foi realizada no programa SPSS versão e, em todas as análises, se considerou $p < 0,05$ estatisticamente significativa.

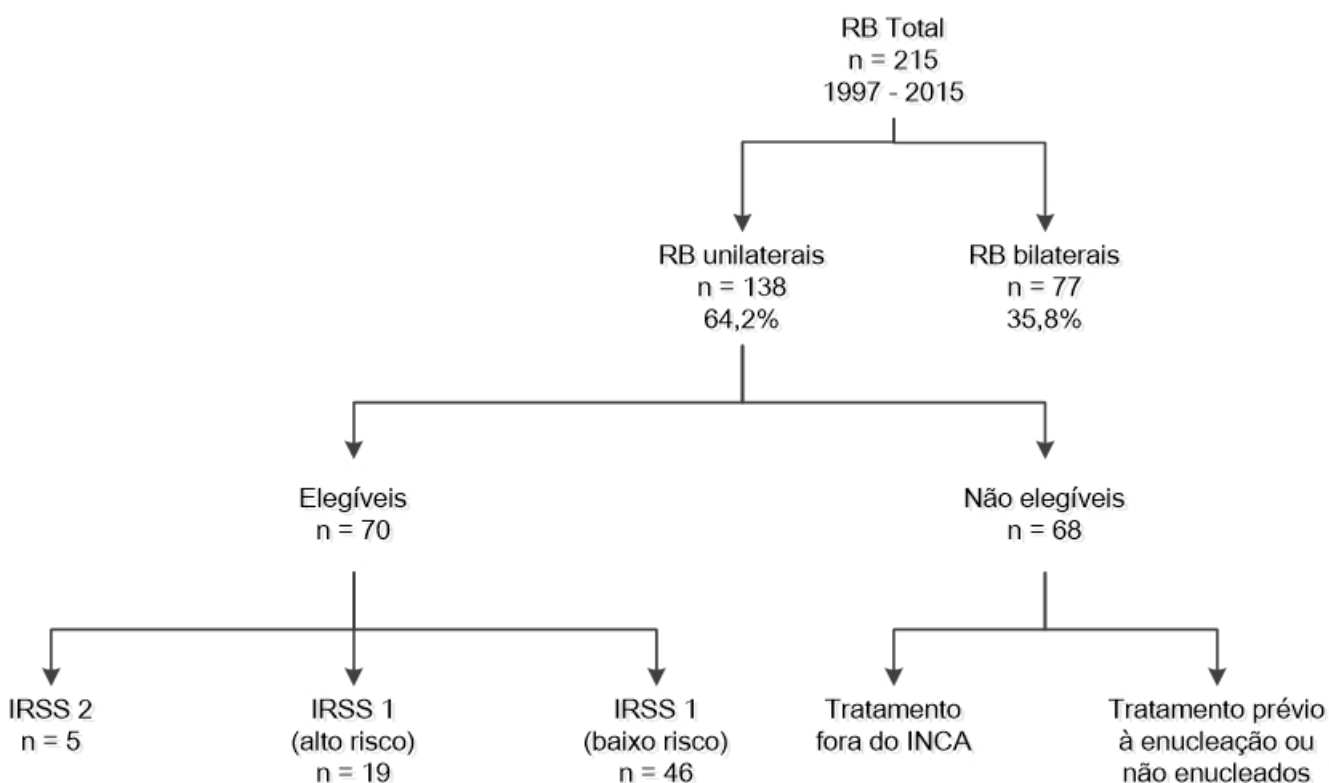
4.6. Considerações Éticas

Este estudo seguiu as normas e diretrizes da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº466/12. Não houve exposição de dados individuais, todo o estudo se deu de forma anônima, não permitindo a identificação de nenhum paciente. Tratando-se de um estudo retrospectivo, foram coletados dados a partir de registro em prontuários na Instituição. O estudo de revisão efetuado em bloco de parafina teve como finalidade de revisão histopatológica pelo pesquisador com supervisão de patologista senior. O estudo foi isento de consentimento livre e esclarecido por fazer uso de dados secundários. Quanto à pesquisa, foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinki. Este estudo é parte do projeto de pesquisa intitulado: Estudo retrospectivo das características sociodemográficas, clínicas, histológicas, radiológicas, moleculares, terapêuticas e fatores prognósticos de pacientes com retinoblastoma no Instituto Nacional de Câncer de 1980 a 2016 (CAAE:55429116.7.0000.5274) que tem como pesquisadora principal a Dra. Sima Ferman com parecer favorável em 12/08/2016.

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização da população estudada

Durante o período de janeiro de 1997 a dezembro de 2015, foram matriculados 215 pacientes com diagnóstico de retinoblastoma no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital do Câncer I- INCA. Deste total, 138 (64,2%) pacientes, apresentavam retinoblastoma unilateral, sendo que 68(49,3%) pacientes foram excluídos da análise por não preencherem os critérios de inclusão e exclusão por serem: previamente enucleados, metastáticos ao diagnóstico, tratados com quimioterapia ou submetidos a tratamento local antes da enucleação ou porque realizaram a enucleação fora do INCA. Setenta pacientes (50,7%) foram primariamente enucleados e tratados exclusivamente na Instituição e foram considerados avaliáveis para o estudo (Fluxograma 1).



Fluxograma 5 : Esquematização dos pacientes matriculados no INCA de acordo com critérios de inclusão e exclusão do estudo

5.2. Dados descritivos e características da amostra

5.2.1. Características sociodemográficas

Trinta e sete (52,9%) pacientes eram do sexo feminino e trinta e três (47,1%), do sexo masculino. A média de idade ao diagnóstico foi 29,5 meses (desvio padrão, DP = 14,4 meses) e a mediana 29,9 meses (variação de 3,6 a 62,5 meses).

Dos 70 pacientes estudados, 67 (95,9%) eram do Estado do Rio de Janeiro, sendo 26 (38,8%) do Município do Rio de Janeiro e 41(61,2%), do Estado do Rio de Janeiro; três (4,1%), de outros estados do Brasil (dois de Minas Gerais e um do Espírito Santo) (Tabela 5.1).

Tabela 5.1: Número e porcentagem de pacientes segundo a procedência

PROCEDÊNCIA	n °	%
Município do RJ	26	38,8
Estado do RJ	41	61,2
Outros estados	3	4,1

5.2.2. Características Socioeconômicas

A renda mensal familiar foi avaliada em 67 pacientes (95,7%). Em três (4,3%) pacientes não havia dados a esse respeito no prontuário. A renda média foi de 2,3 salários mínimos (desvio padrão de 2,3 salários mínimos); a mediana foi de 1,5 salários mínimos (variação de 0 a 10 salários mínimos).

A escolaridade da mãe foi avaliada em 50(80%) casos e não foi possível encontrar essa informação em 14(20%) dos casos. Em 19 (27,1%) era ensino médio completo, 15 (21,4%) fundamental incompleto, 6 (8,5%) fundamental completo, 6 (8,5%) médio incompleto, 6(8,5%) superior completo e 2 (2,8%) superior incompleto (Tabela 5.2)

Tabela 5.2: Número e percentagem de pacientes segundo a escolaridade materna

ESCOLARIDADE MATERNA	nº	%
Analfabeto	1	1,4
Fundamental Incompleto	16	21,4
Fundamental Completo	6	8,5
Médio Incompleto	6	8,5
Médio Completo	19	27,1
Superior Incompleto	6	8,5
Superior Completo	2	2,8
Ignorado	14	20

5.2.3. Características Clínicas

A leucocoria foi a manifestação clínica mais frequente encontrada em 65 (92,8%) casos. Outro sinal presente foi o estrabismo em 22 (31,4%) casos além de alteração visual em cinco (7,1%) pacientes. Os achados clínicos de doença local extensa como pseudocelulite, foram vistos em sete (10%) pacientes; a buftalmia em seis (8,6%) e o glaucoma em cinco (7,1%) pacientes (Tabela).

Quanto à lateralidade, o olho esquerdo foi acometido em 35 (50%) pacientes e o direito em 35 (50%) pacientes.

O tempo mediano do início dos sintomas até a data da enucleação (*lag time*) foi 7 meses (variação de 0,4 a 31,6 meses); o tempo médio foi de 8 meses (DP= 6 meses). Para os pacientes com estadiamento IRSS 1 alto risco e IRSS 2, o tempo mediano do início dos sintomas até data da enucleação dos pacientes foi de 8 meses (0,8 a 26 meses); e o tempo médio foi 9,5 meses

Em 40 (57,1%) pacientes não foi detectada mutação do gene RB1 por métodos indiretos como o SSCP e MLPA ou análise molecular de sequenciamento e foram considerados esporádicos. Em 21 (30%) pacientes, o estudo estava em andamento e em nove (12,9%) pacientes foi detectada a mutação do RB1 e foram considerados hereditários sendo seis (8,5%) pacientes que apresentavam mutações *de novo*, dois

(2,8%) pacientes com história familiar positiva para retinoblastoma (nos dois casos, o pai era o familiar acometido) e um (1,4%) paciente tinha a síndrome da deleção do 13q (confirmado por cariótipo) (Tabela 3).

Tabela 5.3: Número e porcentagem de pacientes segundo a hereditariedade

HEREDITARIEDADE	n °	%
Esporádico	40	57,1
Hereditário (de novo)	6	8,5
Familiar	2	2,8
Síndrome da deleção do 13 q	1	1,4
Estudo do gene <i>RB1</i> em andamento	21	30

Em dois pacientes houve abandono do tratamento e em ambos os casos por recusa do tratamento inicial cirúrgico proposto ao diagnóstico. O tempo do início dos sintomas até a matrícula no INCA destes pacientes foi, respectivamente, 4,1 e 2,7 meses. O tempo entre a o início dos sintomas até a data da enucleação foi de 8,4 e 6 meses, respectivamente. O tempo de abandono foi, portanto, de 4,3 e 3,7 meses.

Quanto ao estadiamento inicial ao diagnóstico : cinquenta e oito (82,8%) pacientes apresentavam estadio E do IRC ao diagnóstico. Quatro (5,7%) pacientes apresentavam estadio D. Quatro (5,7%) pacientes apresentavam estadio IV de R-E e quatro (5,7%), estadio V (Tabela4).

Na tabela, estão dispostas as características gerais clínicas agrupadas de toda a coorte.

Tabela 5.4: Características gerais de apresentação dos pacientes com retinoblastoma unilateral primariamente enucleados

Características Clínicas	Número (%)
Idade mediana (meses) (n=70) (média; variação)	38,9 (29,9; 3,6 -62,5 meses)
Lag Time mediano (meses) (n=70) (média; variação)	7 (8; 0,4- 31,6 meses)
Sexo (n=70)	
Feminino	37 (52,9)
Masculino	33 (47,1)
Hereditariedade (n=70)	
Esporádico	40 (57,1)
Hereditário	9 (12,9)
Aguardam resultado investigação gene <i>RB1</i>	21 (30)
Lateralidade do olho acometido (n=70)	
Esquerdo	35 (50)
Direito	35 (50)
Sinais Clínicos	
Leucocoria	65 (92,8)
Estrabismo	22 (31,4)
Alteração visual	5 (7,1)
Buftalmia	6 (8,6)
Glaucoma	5 (7,1)
Pseudocelulite	7 (10)
IRC	2 (2,8)
IRC D	4 (5,7)
IRC E	58 (82,8)
R-E	
R-E IV	4 (5,7)
R-E V	4(5,7)
Estadiamento ao diagnóstico	
Intraocular	65 (92,9)
Extraocular	5 (7,1)

Quanto ao estadiamento IRSS após a enucleação porém antes da revisão da patologia foram classificados como estadio 1, 65(92,9%) casos; destes 46 (65,7%) pacientes foram considerados de baixo risco e 19 (27,1%) de alto risco; foram ainda classificados como estágio 2, cinco (7,1%) casos. Portanto 65 (92,9%) pacientes foram considerados intraoculares e cinco (7,1%) extraoculares. (Tabela 5).

Tabela 5.5 : Número e porcentagem de pacientes segundo ao estadiamento

ESTADIAMENTO	nº	%
IRSS		
1 Baixo Risco	46	65,7
1 Alto Risco	19	27,1
2	5	7,1

5.2.4. Características da doença e do tratamento

Em relação ao tratamento proposto após a enucleação: em 49 (70%) pacientes não receberam tratamento adjuvante, ou seja, complementar para evitar risco de recaída. Outros 21(30%) receberam tratamento quimioterápico. Quatorze pacientes destes 21 receberam o protocolo CEV do COG, três destes 21 receberam o protocolo Latino Americano; dois receberam protocolo GALOP. Os dois pacientes estadiados como IRSS 2 (doença extraocular) receberam o protocolo COG ARET 0321.

Não receberam radioterapia após a enucleação, 63 (90%) pacientes. Cinco (7,1%) receberam radioterapia na órbita correspondente ao lado do olho acometido na dose de 45Gy.

Tabela 5.6: Número e porcentagem de pacientes segundo o tratamento

TRATAMENTO	nº	%
Não receberam QT	49	70
Quimioterapia	21	30
CEV	14/21	66,6
GALOP	2/21	9,5
Latinoamericano	3/21	14,2
COG ARET 0321	2/21	9,5
Não receberam RT	67	92,9
Radioterapia	5	7,1

5.3. Revisão Histopatológica

Quanto a revisão histopatológica, foi feita documentação fotográfica do processamento de produtos de enucleação deste estudo e são mostradas as seqüências de etapas importantes para uma criteriosa avaliação histológica. As figuras mostram as imagens do globo ocular logo após a cirurgia de enucleação antes e depois da fixação em formol (Figura) além dos cortes em cassetes para processamento histológico (Figura). A figura mostra o corte histológico de todo globo ocular.



Figura 5.1: a) Globo ocular, não fixado. b) Globo ocular, após fixação, cortes para processamento histológico.

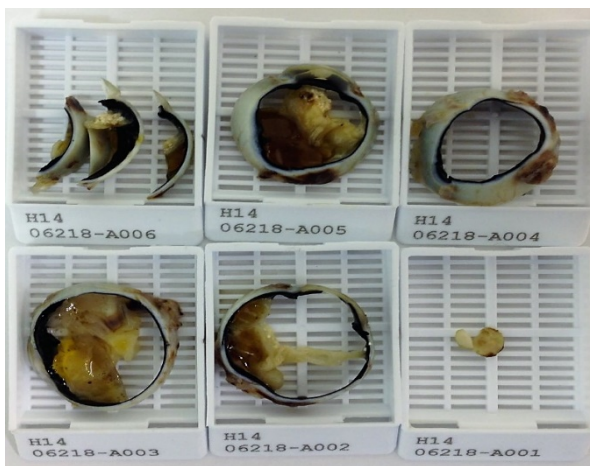


Figura 5.2: Globo ocular, cortes em cassetes para processamento histológico.

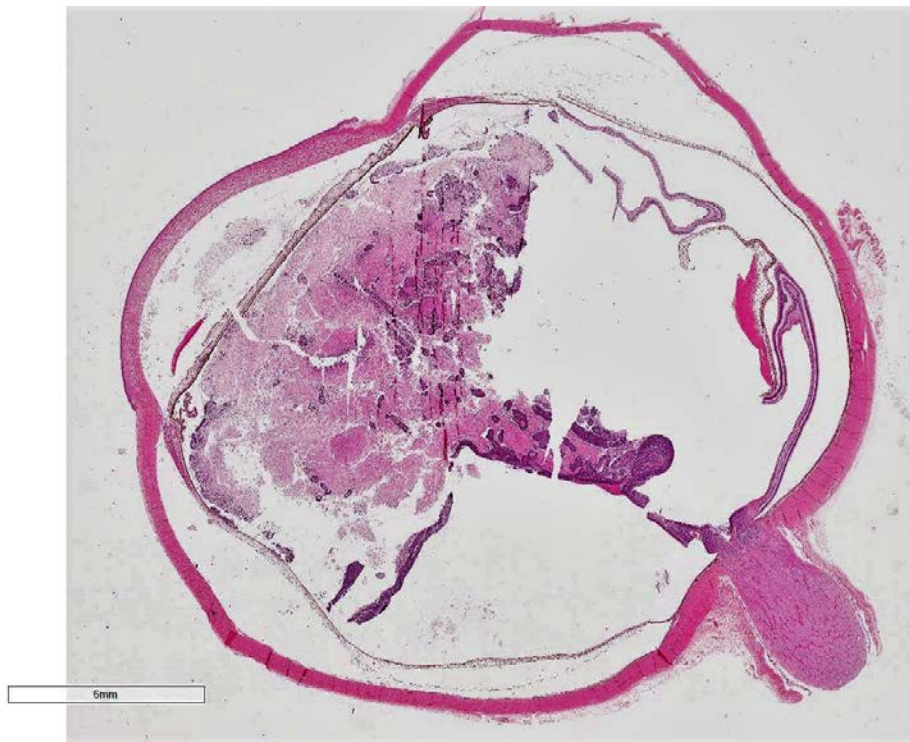


Figura 5.3: Globo ocular, corte histológico.

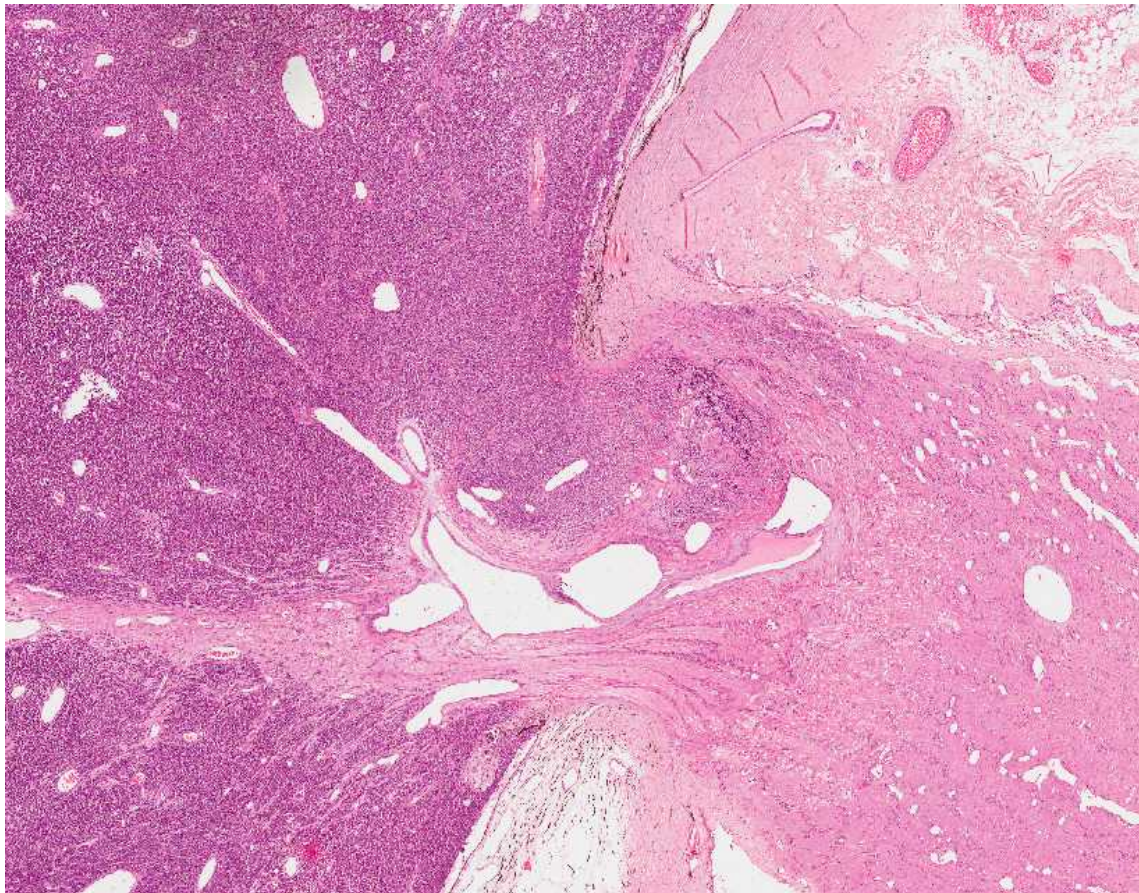


Figura 5.4: Infiltração do nervo optico pós laminar.

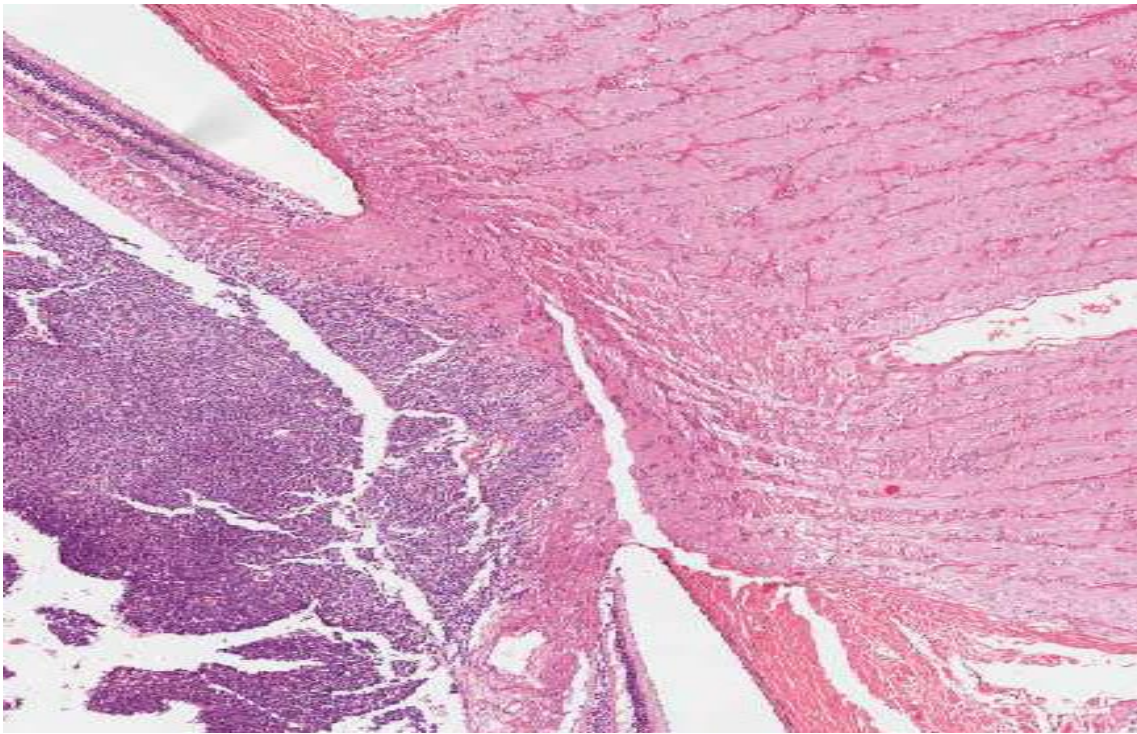


Figura 5.5: Infiltração do nervo óptico, intralaminar.

Dos todos os casos avaliados, em um caso a revisão mostrou se tratar de outro diagnóstico histopatológico. O paciente havia sido submetido a uma exenteração inicial e na avaliação e, posteriormente, após novas marcações imunohistoquímicas, foi definido como um sarcoma. Ele apresentou progressão de doença, apesar do tratamento quimio e radioterápico e evoluiu para óbito. Este caso foi excluído inicialmente da análise.

Neste estudo, dois pacientes apresentaram roturas tumorais que foram descritas nos prontuários médicos no momento das respectivas cirurgias. No primeiro caso, o paciente apresentava buphtalmia e pseudocelulite como quadro clínico inicial e havia claros sinais de rotura e células inflamatórias na revisão e sem apresentar fatores de risco histopatológicos. O paciente não recebeu tratamento adjuvante e não evoluiu com recaída. No segundo caso, pelo exame de RNM de órbitas, não havia sinais de buphtalmia. Na revisão não havia sinais de rotura ou presença de quaisquer fatores de risco histopatológicos, porém evoluiu 4 meses após a enucleação com recaída orbitária. A paciente foi submetida quimioterapia intensa e radioterapia orbitária e está viva sem evidência de doença.

Os dois pacientes que abandonaram o tratamento ao diagnóstico foram estadiados como IRSS 2 e IRSS 1 de alto risco e ambos apresentavam mais de dois

fatores de risco histopatológico (FRH) e apesar do tratamento com quimioterapia intensa e radioterapia, evoluíram para óbito.

Em apenas um (1,4%) caso não pode ser feita a revisão histopatológica já que a única lâmina existente no arquivo da patologia apresentava qualidade ruim para avaliação e não havia mais material de bloco de parafina para novos recortes. Este caso foi considerado não avaliável para análise histopatológica.

Em dois casos (2,8%), a revisão mostrou tumor extensamente necrótico sem acometimento das estruturas oculares de interesse no estudo e apresentaram boa evolução clínica sem tratamento adjuvante e estavam vivos sem evidência de doença.

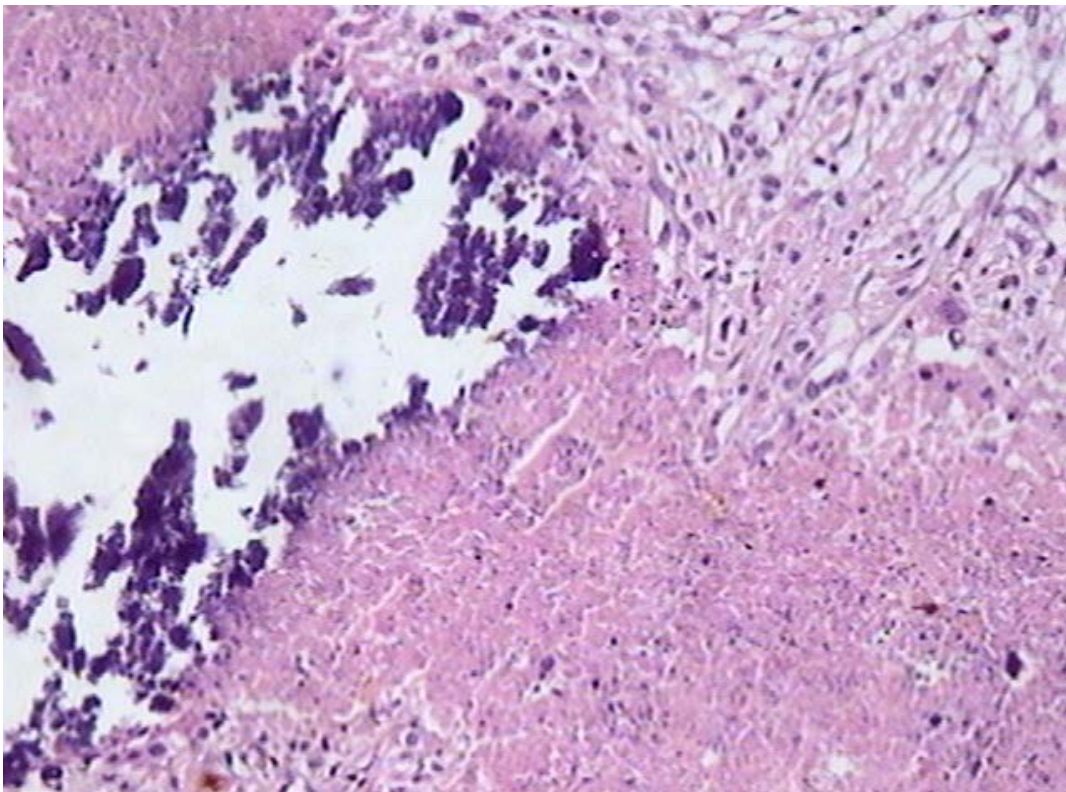


Figura 5.6: Tumor extensamente necrótico

Em 53 (76,8%) pacientes onde houve algum grau de invasão de estrutura ocular e em 16(23,2%) pacientes não houve acometimento de nenhuma estrutura ocular. Dos 53 casos com alguma invasão ocular, 29(54,7%) pacientes tinham mais que duas estruturas acometidas. Em 24 (45,3%), apenas uma estrutura estava acometida (Tabela 5.7).

Tabela 5.7: Número e porcentagem de pacientes segundo ao número de estruturas oculares acometidas

Nº ESTRUTURAS OCULARES	nº	%
Sem acometimento	16	23,2
Com acometimento	53	76,8
Uma invasão	24	45,3
Duas ou mais	29	54,7

Sessenta e um (88,4%) pacientes não apresentavam invasão de esclera e 8 (11,6%) tinham alguma invasão escleral; destes casos, 5 (7,2%) apresentavam invasão escleral focal e 3 (4,3%) invasão trans-escleral.

Não havia envolvimento do nervo óptico em 23 (36,5%) pacientes. Dos 40 com algum grau de invasão do NO, em dezenove (47,5%) havia invasão pós-laminar, em dez (25%) laminar, em oito (20%) pré-laminar e em cinco (12,5%), o coto do nervo óptico estava comprometido. Em outros sete (10%) casos, a invasão do nervo óptico não pode ser identificada pela pequena amostragem de neoplasia que não permitia um avaliação segura deste estadiamento histopatológico e foram, então, considerados não avaliáveis para análise.

Em 30 (43,5%) pacientes não foi identificada invasão coróideia e em 39 (56,5%) havia alguma invasão coróide presente. Destes 39 casos, em 29 (42%) houve invasão coróideia maciça e em 10(14,5%) invasão coróideia focal. (Tabela 5.8)

Tabela 5.8: Número e porcentagem de pacientes segundo as estruturas oculares acometidas

ESTRUTURAS OCULARES	nº	%
Esclera (n=69)		
Sem invasão	61	88,4
Invasão focal (S1)	5	7,2
Invasão trans (S2)	3	4,3
Nervo Óptico (NO)(n=63)		
Sem invasão	23	36,5
Com invasão	40	63,5
Pré ou laminar (N1)	16	40
Pós laminar (N2)	19	47,5
Coto (N3)	5	12,5
Não avaliável NO	7	10
Coroide (n= 69)		
Sem invasão	30	43,5
Com invasão	39	56,5
Invasão focal	10	14,5
Invasão maciça	29	42
Patologia Não avaliável	1	1,4

Nos cinco pacientes com glaucoma, o tempo médio foi de 12 meses e havia fatores de risco histopatológicos (FRH) considerados altos (IRSS 1 de alto risco e IRSS 2) em três casos. Nos seis pacientes que apresentavam buftalmia, o tempo médio foi de 10,7 meses e havia FRH em quatro pacientes. Nos sete pacientes com pseudocelulite, o tempo médio foi 11,5 meses e em quatro deles havia FRH (Tabela 9).

Tabela 5.9: Número e porcentagem de pacientes segundo características clínicas, acometimentos oculares e recaída

Características Clínicas	Lag time médio (meses)	Sem FRH	1 FRH	Mais de 1 FRH	Recaída	Observação Desfecho
Glaucoma (n=5)	12	2	0	3	1 (órbita e leptomeníngea)	Obito (IRSS2e pseudocelulite)
Buftalmia (n=6)	10,7	1	1	4	-	
Pseudocelulite (n=7)	11,5	3		4	1 (órbita e leptomeníngea)	Obito (IRSS2e glaucoma)

5.4. Invasões de estruturas oculares isoladas

Não houve invasão isolada de esclera na população estudada apenas envolvimento combinado com outras estruturas oculares

Dos 18 pacientes com invasão pós laminar do NO, houve apenas um paciente com envolvimento pós-laminar do nervo óptico isolado. Havia neoplasia na lâmina cribrosa além de resíduos de células no nervo óptico. Foi realizado imunohistoquímica com marcação para sinaptofisina para esclarecimento deste envolvimento pós laminar que foi positiva confirmando a invasão. O paciente recebeu quimioterapia, evoluiu bem clinicamente e está vivo sem doença (Figura 5.7 e 5.8)



Figura 5.7: Invasão pós laminar. Lâmina cribrosa (LC). Há neoplasia na lâmina cribrosa e resíduo de células (*patched*) no NO.

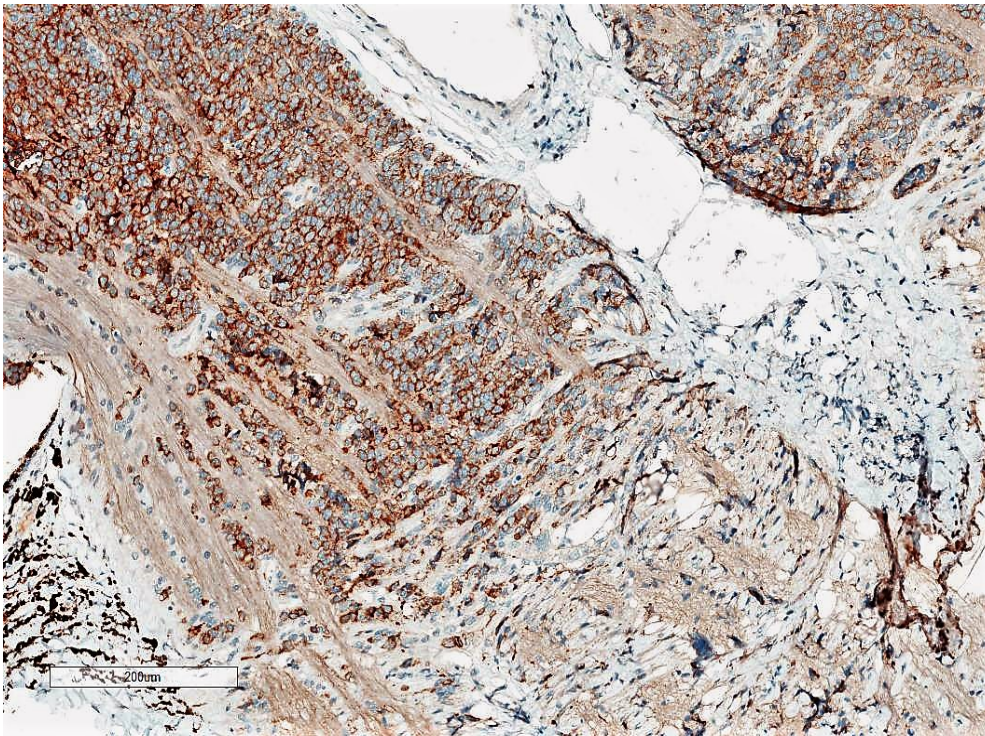


Figura 5.8: Invasão pós laminar (Sinaptofisina). Lâmina cribrosa (LC). Há neoplasia na lâmina cribrosa e resíduo de células (*patched*) no NO positiva para sinaptofisina.

Dos 39 pacientes identificados com algum tipo de invasão coroídea, em 14 (35,9%) houve invasão isolada de coróide sendo em oito invasões maciças e em 6 focais. Estes casos não receberam quimioterapia e não apresentaram recaída (Figura 5.9).

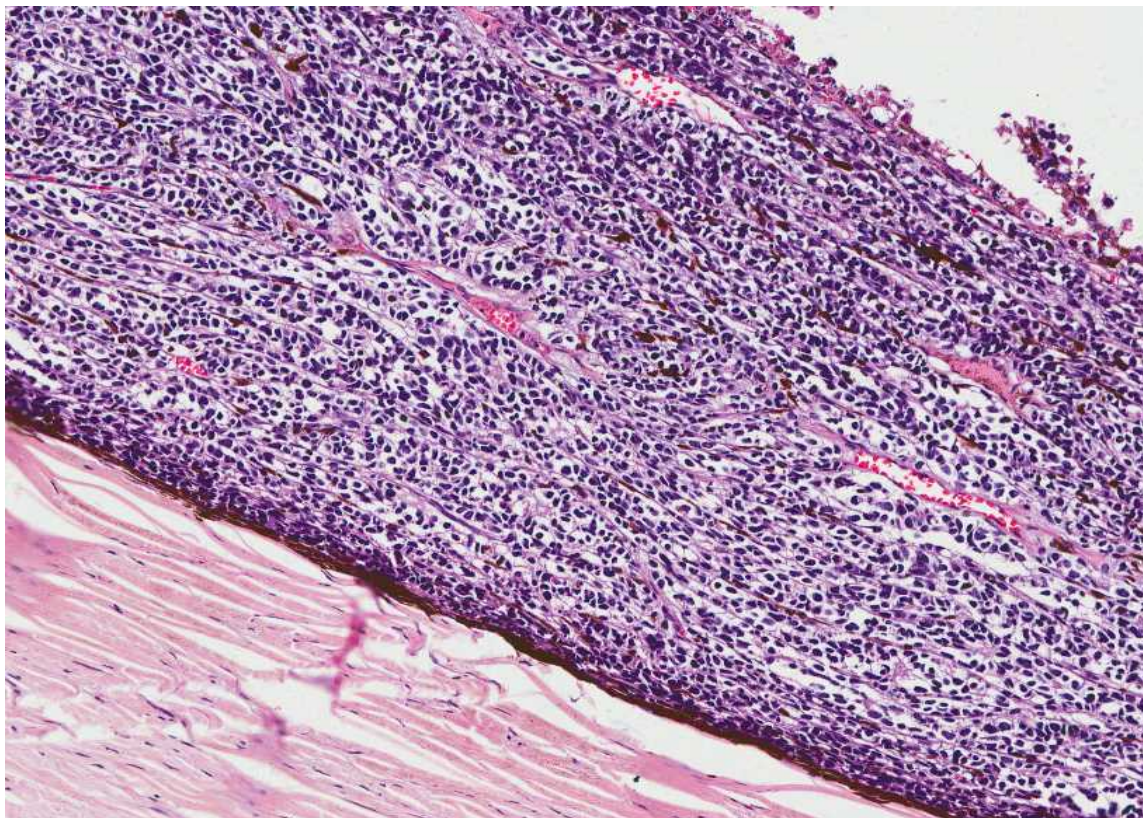


Figura 5.9: Infiltração maciça da coróide

5.5. Invasões de estruturas oculares combinadas

Houve invasões combinadas de estruturas oculares distribuídas da seguinte forma: nenhuma associação entre esclera e nervo óptico; entre esclera e coróide foram dois casos; entre coróide e nervo óptico em 35 casos. Em apenas três casos foram encontradas invasões combinadas das três estruturas oculares de interesse do estudo (Figura 5.10).

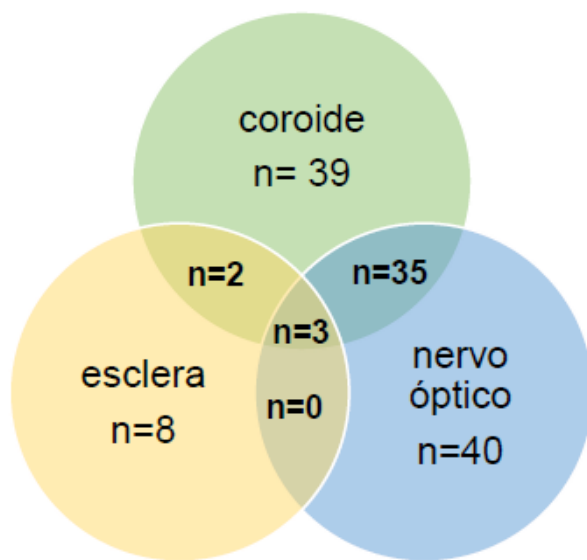


Figura 5.10 : Adaptação do Diagrama de Venn, com ilustração os acometimentos de uma ou mais de uma estruturas oculares na nossa coorte.

5.6. Divergências histopatológicas

Após a revisão, foram classificados após o tratamento cirúrgico como doença intraocular 62 (88,5%) dos casos e 8 (11,4%) como extraoculares.

Após a revisão da patologia, houve divergências do laudo histopatológico inicial e, levando-se em conta a padronização do acometimento de estruturas oculares em 37 casos (52,8%). Na avaliação da invasão coróidea, ocorreu uma modificação em 30 casos, na invasão do nervo óptico em 15 casos e na invasão escleral em 9 casos. Dentro das divergências entre as avaliações, a revisão histopatológica levou a uma mudança no estadiamento do IRSS em 8 casos (11,4%). Em dois casos, houve um estadiamento maior, ou seja, mais avançado, na ocasião da enucleação e a revisão revelou que se tratavam de casos com estadiamento IRSS de baixo risco. Em um dos oito casos onde aconteceu mudança no estadiamento, o paciente recebeu quimioterapia com CEV. Em seis casos, o estadiamento, após a revisão histopatológica, passou a ser maior e, especialmente, em dois destes casos, os

pacientes não receberam tratamento adjuvante e evoluíram com recaída local e orbitária/ sistêmica, respectivamente. No primeiro caso de recaída local orbitária isolada, o paciente recebeu quimioterapia intensa e radioterapia orbitaria e está vivo sem doença. No segundo caso, o paciente com recaída local orbitária combinada com doença sistêmica em medula óssea e osso, paciente recebeu também quimioterapia intensa e radioterapia e evoluiu para óbito (Tabela 5.10).

Tabela5.10: Descrição dos casos de divergências entre o laudo histopatológico inicial e após a revisão histopatológica

Divergências	Estadiamento Pré Revisão Patológica	Estadiamento Pós Revisão Patológica	Tratamento Adjuvante	Evolução e Manejo	Desfecho
1	IRSS1 alto risco (N2C0S0)	IRSS 2 (N2C2S2)	Sim (QT)	Pseudocelulite	Vivo sem doença
2	IRSS1 BAIXO risco (N1C1S0)	IRSS 1 ALTO risco (N2C2S0)	Não	Recaída orbitária	Vivo sem doença
3	IRSS alto risco (N2C0S1)	IRSS 2 (N3C2S0)	Sim (QT)	Recaída orbitária e leptomeníngea	Óbito pela doença
4	IRSS 1 alto risco (N2C0S0)	IRSS baixo risco (N0C0S0)	Não		Vivo sem doença
5	IRSS 1 baixo risco (N0C0S0)	IRSS 1 alto risco (N2C2S0)	Não		Vivo sem doença
6	IRSS 1 baixo risco (N1C1S0)	IRSS alto risco (N0C2S1)	Sim (QT – CEV)		Vivo sem doença
7	IRSS1 alto risco (N2C0S1)	IRSS 1 baixo risco (N1C0S0)	Sim (QT- CEV)		Vivo sem doença
8	IRSS1 baixo risco (N0C0S0)	IRSS alto risco (N0C2S2)	Não	Recaída Orbitária, MO e osso	Óbito pela doença

5.7. Características das recaídas

Houve onze (15,7%) de casos de recaídas sendo, em cinco pacientes, recaída sistêmica, em quatro pacientes com doença na órbita exclusivamente e em dois, recaída combinada na órbita e sistêmica.

Dos 12 pacientes com recaída, dez apresentavam invasões em duas ou mais estruturas, em um houve rotura e em um caso a patologia não foi avaliável.

Um (1,4%) paciente evoluiu com leucemia mielóide aguda (LMA) como segunda neoplasia após 4 anos do término do tratamento que consistiu de quimioterapia que incluía o etoposídeo além de radioterapia de órbita por se tratar de doença extraocular. O paciente foi tratado com quimioterapia e transplante alogênico de medula óssea e evoluiu para óbito após o transplante por recaída da LMA.

Nos três casos de invasão trans-escleral, houve uma recaída com lesão concomitante do coto do NO. Nas invasões esclerais focais, dos 5 casos, houve três recaídas sendo que em dois casos com invasão pós-laminar do NO e em um caso, havia invasão coroídea concomitante,

Em 29 casos com invasão coroídea maciça, 9 (31%) casos evoluíram com recaída e oito destes casos havia invasão pós-laminar e coto do NO envolvidos também e em 1 paciente havia invasão escleral focal concomitante. Quando a invasão era focal da coroíde, houve uma recaída e, neste caso, era concomitante a invasão pós-laminar do NO.

Tabela 5.11: Descrição dos casos de recaídas

RECAIDAS	Estadiamento inicial	Estadiamento Pós Revisão	Fatores de Risco	Tratamento Adjuvante inicial	Local	Desfecho
Caso 1	IRSS1 baixo Risco (N0C0S0)	IRSS alto risco (N2C2S0)	Pós-laminar+Coroide maciça	Não	Órbita	Vivo sem doença
Caso 2	IRSS1 alto risco (N2C0S1)	IRSS 2 (N3C2S0)	Coto NO + Coroide Maciça	Sim (QT LA + RXT)	Leptomeningea	Óbito pela doença
Caso 3	IRSS 2 (N3C0S0)	IRSS 2 (N3C2S0)	Coto NO + Coroide Maciça	Sim (QT LA + RXT)		Óbito por LMA
Caso 4	IRSS 2 (N3C0S2)	IRSS 2 (N3C2S2)	Coto NO+Esclera Trans+ Coroide Maciça	Sim (QT CEV + RXT)	SNC/LCR	Óbito pela doença
Caso 5 (glaucoma+ pseudocelulite)	IRSS2 (N3C2S1)	IRSS 2 (N3C2S0)	Coto NO+ Coroide Maciça	Sim (QT LA+ RXT)	LCR	Óbito pela doença
Caso 6	Patologia Não Avaliável			Não	Órbita	Vivo sem doença
Caso 7 (abandono inicial)	IRSS1 alto risco (N2C2S0)	IRSS1 alto risco (N2C2S0)	Pós-laminar + Coróide focal	Sim (QT CEV)	SNC	Óbito pela doença
Caso 8	IRSS1 baixo risco (N0C0S0)	IRSS 2 (N0C2S2)	Esclera Trans+ Coroide Maciça	Não	Órbita/MO/Osso	Óbito pela doença
Caso 9	IRSS1 alto risco (N2C0S1)	IRSS1 alto risco (N2C2S1)	Pós laminar+ Coroide Maciça+ Esclera Focal	Sim (QT CEV)	LCR	Óbito pela doença
Caso 10	IRSS alto risco (N2C2S0)	IRSS alto risco (N2C2S0)	Pós laminar + Coroide Maciça	Sim (QT CEV)	Órbita	Óbito pela doença
Caso 11	IRSS alto risco (N2C0S0)	IRSS alto risco (N2C2S0)	Pós laminar + Coroide Maciça	Sim (QT CEV)	SNC/LCR	Óbito pela doença
Caso 12	IRSS baixo risco (N0C0S0)	IRSS baixo risco (N0C0S0)	Rotura per operatória	Não	Órbita	Vivo sem doença

5.8. Seguimento

O tempo mediano de seguimento foi 6,8 anos (variação de 0,5 a 20 anos). O tempo médio foi de 8,4 anos.

Sessenta e um (87,1%) pacientes estão vivos e houve 9 (12,8%) óbitos. Oito das 9 óbitos foram pela doença, ou seja, pela progressão do retinoblastoma. Um paciente evoluiu com segunda neoplasia e faleceu por progressão da leucemia aguda.

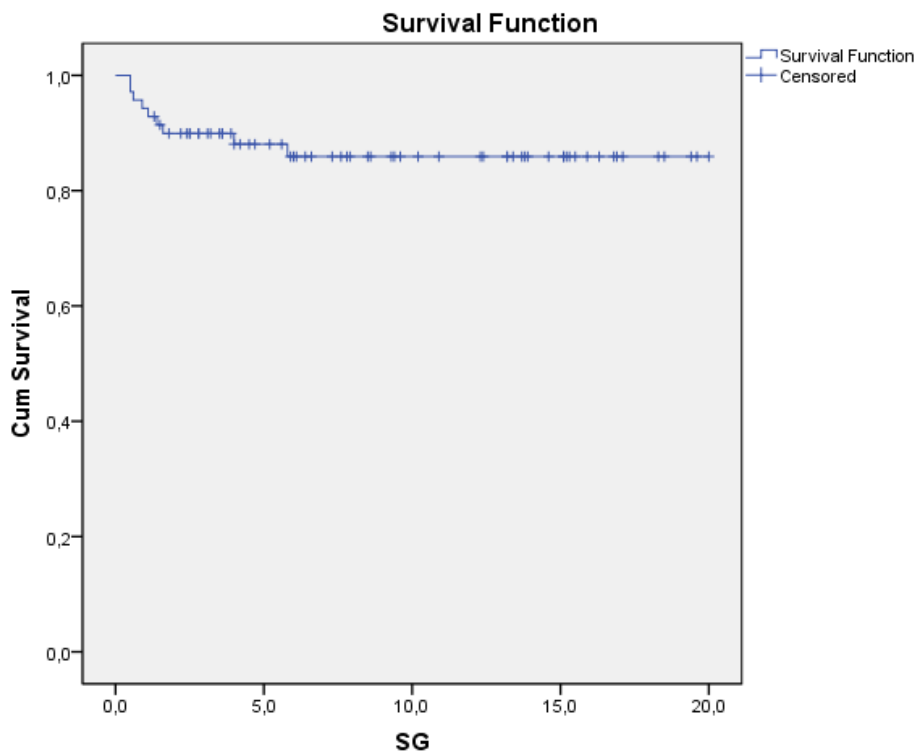
Tabela 5.12: Número e percentagem de pacientes segundo o desfecho.

DESFECHO	nº	%
Óbito	9	12,9
Óbito pelo RB	8	88,8
Óbito por LMA	1	11,1
Óbito por toxicidade	0	0
Vivo sem doença	61	87,1

5.9. Probabilidade de sobrevida acumulada utilizando o método de Kaplan-Meier (KM)

A probabilidade de sobrevida global (SG) em cinco anos foi de 88,1% e a sobrevida global em 10 anos foi 85,9% (DP = 78,4 anos). O tempo de sobrevida mediano não foi alcançado durante o tempo de observação deste estudo (Gráfico 5.1).

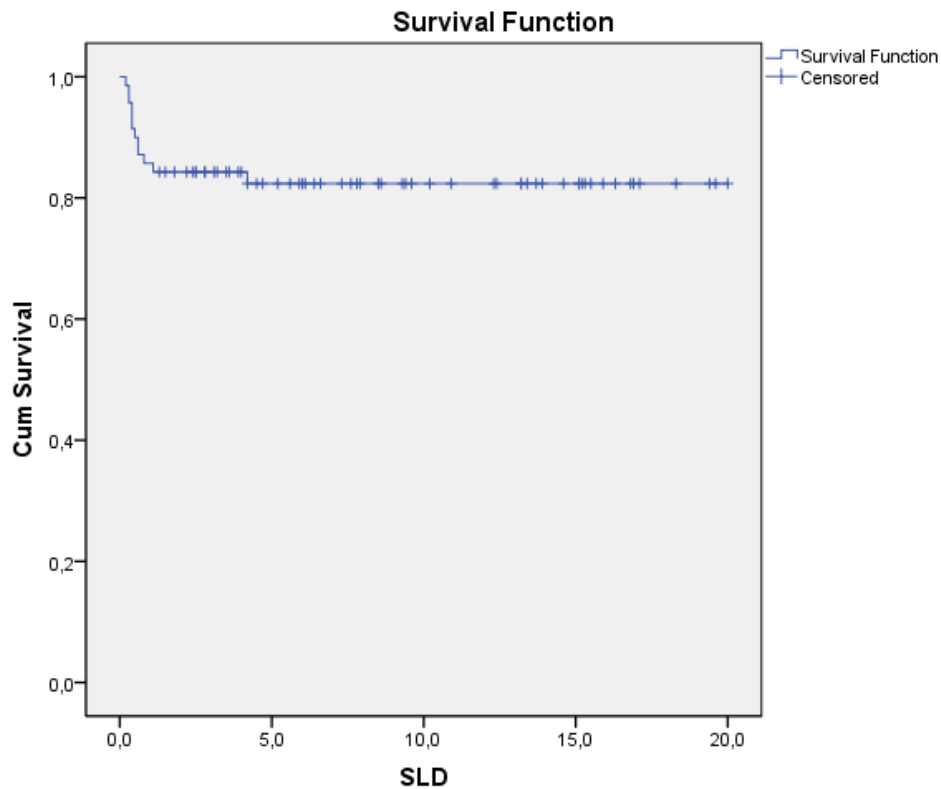
Grafico5.1: Probabilidade de SG



Não houve diferença nas curvas de Kaplan-Meier em relação às variáveis sociodemográficas (como sexo) e clínicas (como hereditariedade).

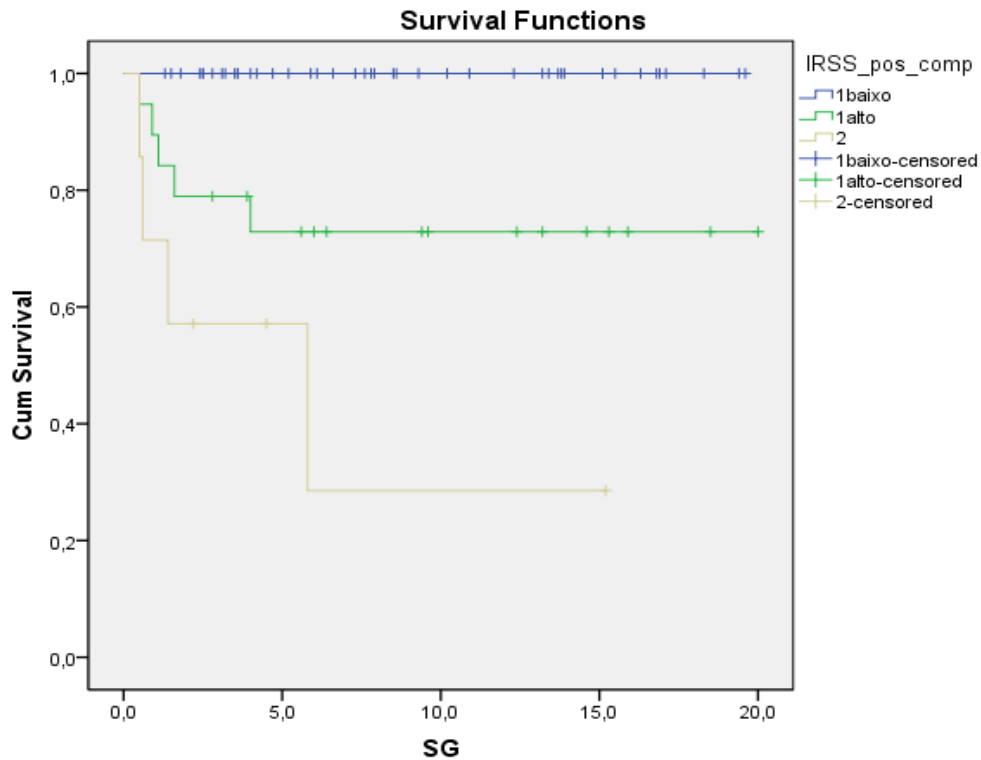
A probabilidade de sobrevida livre de evento (SLE) em 5 anos foi de 82,4% e em 10 anos foi de 82,4% (DP 88,4) (Gráfico 5.2). As recaídas ocorreram sobretudo no primeiro ano de seguimento e a única recaída mais tardia em quatro anos foi devido a segunda neoplasia (LMA).

Gráfico 5.2. Probabilidade de SLE.



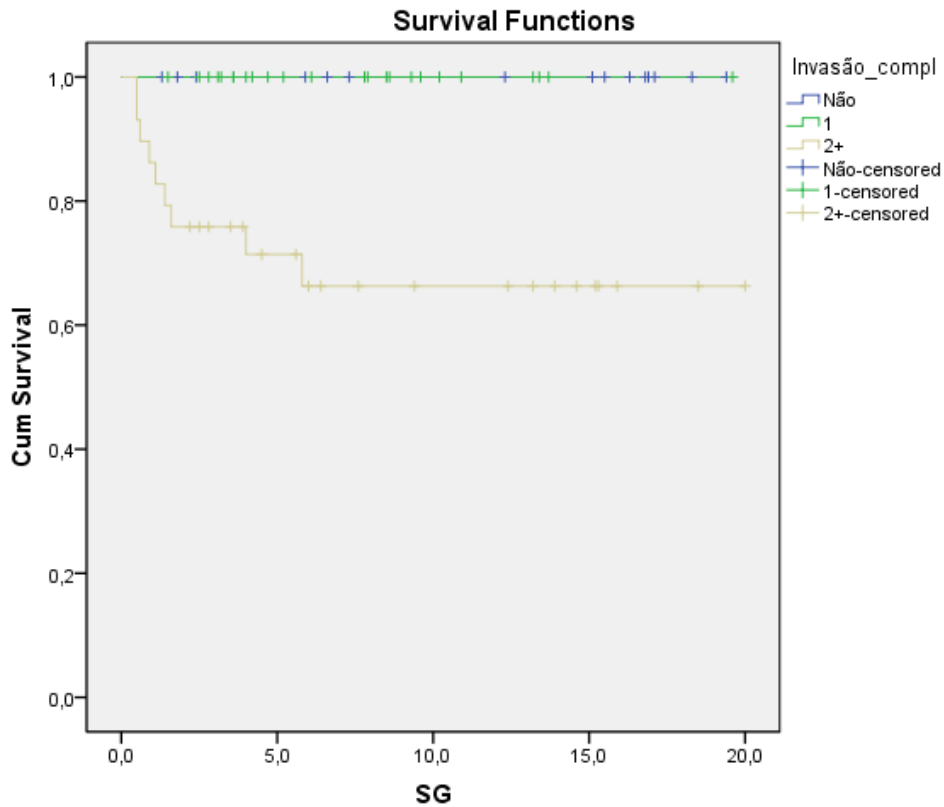
Na comparação de curvas de sobrevida, usando o teste não paramétrico de *log-rank*, para o estadiamento IRSS 1 de baixo risco, a SG foi 100% em 5 anos enquanto para o estadio IRSS 1 de alto risco, a SG foi em torno de 75% e para o estadio IRSS 2 foi menor que 60% e a estratificação foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (Gráfico 5.3).

Gráfico 5.3. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo o estadiamento IRSS



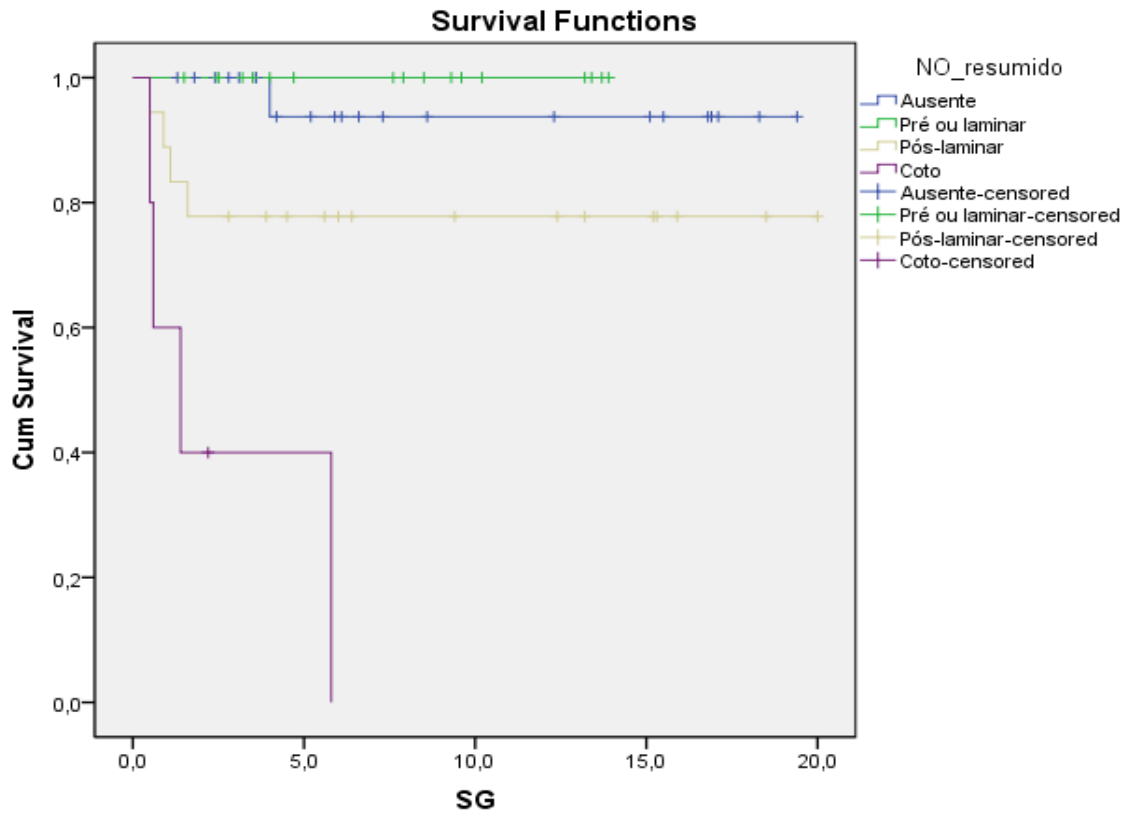
Quando estratificado quanto ao número de estruturas oculares acometidas na comparação de curvas de sobrevida, usando o teste de hipóteses de *log-rank*, a SG foi 100% em 5 anos quando não havia estruturas oculares envolvidas ou havia apenas uma estrutura invadida. Havendo duas ou mais estruturas oculares envolvidas a SG foi menor que 70% e foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Gráfico 5.4).

Gráfico 5.4.: Probabilidade de sobrevida acumulada segundo o número de estruturas oculares acometidas



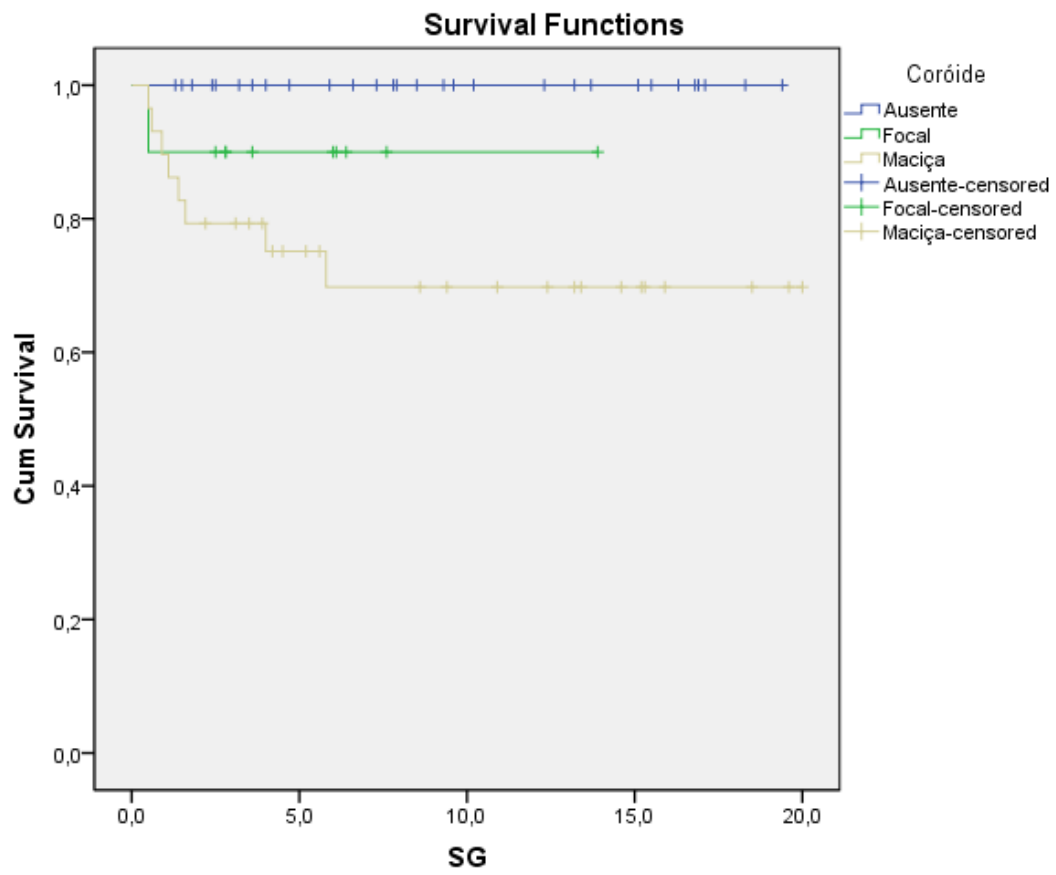
Para a invasão do NO pré ou laminar, a SG foi 100% em 5 anos; na ausência de invasão do nervo óptico a SG foi cerca de 95% (o evento ocorreu no caso de invasão escleral focal e coróide maciça) enquanto que, a SG nos pós laminares a SG foi em torno de 78% e naqueles com coto do NO comprometido, a SG foi em torno de 40%. Na ponderações das diferenças, o p foi estatisticamente significantes ($p < 0,0001$) (Gráfico 5.5).

Gráfico 5.5. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as diferentes invasões do nervo óptico.



Para a ausência de invasão coroídea a SG foi de 100% em 5 anos; na a invasão focal a SG foi cerca de 90% e na invasão coroíde maciça foi mais de 75% e Na ponderações das diferenças, o p foi estatisticamente significantes ($p < 0,08$).

Gráfico 5.6. Probabilidade de sobrevivência acumulada segundo as diferentes invasões da coróide.



6. DISCUSSÃO

Nos países de menor renda, a apresentação do RB ao diagnóstico mais avançada é, em geral, mais frequente e a enucleação segue sendo o tratamento curativo nos casos localmente avançados. Neste contexto ainda há diversos desafios como a recusa da família ao tratamento mutilante, o abandono do tratamento e a alta prevalência de pacientes com invasões de estruturas oculares críticas (por exemplo, nervo óptico, esclera e coróide) (CHANTADA GL et al 2013). Para estes pacientes sob risco de recaída extraocular está, geralmente, indicado tratamento adjuvante após a enucleação para prevenção deste risco. A publicação em 2006 do estadiamento IRSS (CHANTADA GL et al 2006) e em 2009 de consenso de patologia padronizado (SASTRE X, et al. 2009) permitiram uma análise mais adequada das diferentes estratégias em diferentes subgrupos de pacientes em todo o mundo e comparação dos estudos (o que era limitação até então) (CHANTADA GL et al 2008). O RB, embora considerado um tumor raro, tem a grande parte dos pacientes concentrados em países de baixa e média renda e, por outro lado, maioria dos locais de excelência para o tratamento do RB está em países de alta renda (DIMARAS et al, 2015). O INCA tem sido instituição de referência para neoplasias malignas desde 1959 para o Rio de Janeiro além de receber pacientes de outros estados (FERMAN S, 2005). Ao longo dos últimos anos, vem se tornando um centro de referência no manejo do RB graças à implementação da Oncologia Ocular desde 2006. Em levantamento recente do INCA de 338 pacientes com RB entre 1980 a 2015 do impacto na melhora do cuidado e desfechos com a implementação deste atendimento da Oncologia Ocular, foi visto que, longo de 35 anos, o total de casos matriculados ao ano aumentou 128%, os casos extraoculares e metastáticos foi reduzido em 49% enquanto que os casos intraoculares aumentou 49% e a taxa preservação ocular dobrou (GRIGOROVSKI et al, 2017 SLAOP). Ainda assim, mais da metade dos casos unilaterais matriculados ainda tem a indicação de enucleação ao diagnóstico pela apresentação localmente avançada.

Neste presente estudo realizado no INCA, foram avaliados 70 pacientes unilaterais tratados ao diagnóstico com enucleação ao longo de 18 anos e dentro das características sócio-demográficas e clínicas a leucocoria e estrabismo foram os sinais e sintomas mais frequentes, a distribuição entre os sexos e a idade de apresentação se mostraram em acordo com a literatura (PIZZO PA, POPLACK DG, 2006). O tempo mediano do início do sintoma até o diagnóstico foi de 6 meses como

o descrito em outro estudo brasileiro retrospectivo do Sul do Brasil (SELISTRE et al.,2016). Em estudo indiano de relação das características clínicas com achados histopatológicos no retinoblastoma em 403 pacientes, a duração prolongada dos sintomas de mais de 6 meses e glaucoma secundário ao diagnóstico, em análise multivariada, mostraram-se preditivos de fatores de alto risco histopatológicos (KALIKI et al,2015). O tempo de encaminhamento menor que 6 meses, em estudo brasileiro, apresentou maior frequência de doença intraocular (ANTONELLI CB, et al.,2004). Foi utilizada para medida de *lag time*,na nossa série de casos, o tempo da percepção do sintoma até a data primeira confirmação histológica através da enucleação. De acordo com a *European Network of Cancer Registries*, essa é a medida de tempo mais precisa quando se trata de intervalos pré-diagnósticos (WELLER D, et al. 2012). Outro estudo indiano de Kashyap et al, com 326 pacientes,a idade maior,o *lag time* maior que três meses e alguns sinais clínicos como a pseudocelulite se associaram fortemente com a ocorrência de fatores de alto risco histopatológicos (KASHYAP et al, 2012). Como na população estudada a ocorrência de FRH considerados altos ocorreu em menos de 40 % dos casos. Pelo número de pacientes, não foi possível fazer a associação do *lag time* com os pacientes com fatores de alto risco patológicos mas existe uma clara tendência a intervalos maiores para os pacientes com doença extraocular e com FRH considerados altos (tempo mediano de 8 meses) e tempos superiores a dez meses foram encontrados em pacientes com apresentação de doença inicial mais avançada como o glaucoma, buftalmia e pseudocelulite.

A ocorrência de 12,9% de pacientes com RB hereditário corresponde ao percentual descrito na literatura (PIZZO PA, POPLACK DG, 2006). A testagem molecular do gene *RB1* é fundamental se distinguir nos RB unilaterais os casos hereditários dos esporádicos já que sem a história familiar não há como haver esta distinção (RODRIGUEZ-GALINDO C; ORBACH DB;VANDERVEEN D,2015). O INCA dispõe de um Aconselhamento Genético que há 15 anos oferece a todos os pacientes matriculados com RB a possibilidade esta investigação e é a única instituição pública a fazer tal pesquisa (SELISTRE et al.,2016).

A má aderência ao tratamento ainda segue sendo um dos principais obstáculos à cura no RB e o abandono ao diagnóstico e logo após início do tratamento não é incomum em países em desenvolvimento em estudo indiano (KUMAR A. et al.,2013). No caso da indicação de enucleação como forma de abordagem terapêutica primária, por se tratar de tratamento mutilante, pode levar à recusa por parte da família o que pode impactar diretamente na sobrevida dos pacientes. Na população estudada a

frequência de abandono foi de 2,8% que, embora baixa em relação ao descrito em outros estudos (SITORUS RS, et al,2009), levou os dois pacientes a apresentarem FRH altos e, em um dos casos, ele foi estadiado como doença extraocular. O tempo de recusa ao tratamento, possivelmente, levou a um estadiamento mais avançado e, mesmo submetidos a tratamento quimio e radioterápico, evoluíram para o óbito.

A utilização de sistemas de estadiamento assim como consenso patológico foram passos decisivos na uniformização dos dados do RB (CHANTADA GL, et al.,2011). Ainda assim, a atribuição de risco dos pacientes requer que existam critérios uniformes acerca da forma de processamento dos olhos enucleados e atribuição dos diferentes graus de invasão de estruturas patológicas dos olhos enucleados padronizada por patologista experiente. A expertise para tal é raramente disponível países em desenvolvimento (CHANTADA GL et al 2008). No INCA, a partir de 2009, foram sendo incorporadas as recomendações preconizadas no processamento dos olhos enucleados nas rotinas da Divisão de Patologia. Em apenas 1,4 % dos casos (1 caso) desta série de revisão histopatológica foi considerado não avaliável para análise e em 6 casos o nervo óptico também não pode ser avaliado (embora outras estruturas puderam ser documentadas). Pode-se dizer que este baixo número de perdas de casos para análise se deva ao bom padrão das rotinas de um grande centro de patologia oncológico (RAAB SS, et al.,2005)

Atualmente, diversos centros e grupos de referência no tratamento do retinoblastoma concordam que a determinação dos fatores de risco baseado no estudo histopatológico do olho é valioso instrumento para predizer a possibilidade de alguns pacientes desenvolverem metástases à distância em pacientes com doença intraocular (KHELFAOUI F,et al.,1996; SHIELDS CL,et al,1994 PE'ER J, et al,1997). Há, todavia, diferentes definições de grupos de risco nos diferentes centros de referência do RB (CHANTADA GL et al,2008). No Quadro1, estão descritas os principais grupos e seus respectivos países além de suas definições de risco e tratamento preconizado por eles. No INCA, para os casos intraoculares, até 2012, se utilizou o protocolo do COG (chamado no Brasil de Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma). Com o surgimento do grupo GALOP para tratamento de diversas neoplasias pediátricas e sendo o Brasil país de renda média alta, sua realidade está mais próximo da realidade dos países latino-americanos, passou-se a utilizar o protocolo GALOP para RB unilateral não metastático a partir de 2012 (ARORA et al.,2016)

Quadro 6.1: Diferenças entre as definições de FRH entre diversos grupos de tratamento no mundo e seus respectivos manejos.

Grupo / País	Definição de Alto Risco	Tratamento Quimioterápico
COG / Estados Unidos (VENKATRAMANI R; JUBRAN RF, 2009).	Pós-laminar, Coróide maciça, Esclera, Pré-laminar + coróide focal , segmento anterior	6 ciclos de CEV
SFCE / França (AERTS I, et al, 2013)	Intermediário: Coróide maciça (n=6), Pós-laminar (mais intra) (n=12/15), intra-escleral (n=2), segmento anterior (n=5)	CEV de baixa dose + CTX 4 ciclos
SJCRH / Estados Unidos (SULLIVAN EM, et al.,2014)	Intermediário: Pós-laminar + coróide, coróide maciça, câmara anterior Alto: Esclera, coto nervo óptico	4 ciclos Vincristina, Doxorrubicina e Ciclofosfamida (VDC) 3 CEV-3 VDC
Essen / Alemanha (KUNKELI A ,et al.,2015)	Pós-laminar, coróide ou Invasão escleral menor	6 ciclos de CEV + ciclofosfamida
GALOP- América Latina (PEREZ et al,2017 in press)	Pós-laminar, escleral	8 ciclos VIC- Carbo+ VP16

Os pacientes com características patológicas de alto risco como invasão tumoral microscópica do nervo óptico pós-laminar, coróide ou esclera estão em maior risco de recaída extraocular. Esses casos são mais frequentes em países em desenvolvimento (CHANTADA GL et al 2011). Em apenas dois estudos retrospectivos de São Paulo foram descritos achados histopatológicos em séries de casos de RB embora esta descrição não fosse o principal objetivo do estudo. Em estudo de Bonanomi et al, são 14 casos enucleados com envolvimento coróideo em 50% casos e de invasão de nervo óptico em 92% (BONANOMI et al.,2009). Outro estudo revelou que a invasão de nervo óptico e coróide foram os dois fatores prognósticos mais importantes em 28 casos(alguns com tratamento prévio a enucleação) (FILHO et al, 2005). Neste estudo os achados de FRH foram encontrados em 38,5%. O envolvimento escleral foi encontrado em 11,6%, dos casos, o envolvimento do nervo óptico em 63,5% e coróide em 56,5%.

Não houve na série estudada nenhum paciente com envolvimento escleral isolado. Em geral, como já descrito na literatura, a invasão intra-escleral se apresenta combinada com outros fatores de risco, especialmente com pós- laminar invasão do nervo óptico o que dificulta estimar o seu valor prognóstico independente (CUENCA A, et al.,2009).

A extensão da invasão tumoral no nervo óptico se correlaciona com o prognóstico. Em diversos estudos, a invasão superficial do nervo óptico se mostra associado com uma taxa de mortalidade em torno de 10 % que é similar o que está documentado quando não há envolvimento do NO. No estudo, 27% dos casos havia invasão pré e laminar e todos os pacientes evoluíram bem sem recaídas.

Para os pacientes com invasão do nervo óptico pós-laminar com coto livre a maioria dos estudos indicam quimioterapia adjuvante sistematicamente para todos estes pacientes (HONAVAR SG, et al,2002). Nos casos pós laminares, em 16 casos houve acometimento combinado com outra estrutura ocular, houve seis recaídas e cinco evoluíram para óbito. Apenas um paciente no estudo apresentou envolvimento pós-laminar do nervo óptico isolado no qual era possível visualizar neoplasia na lâmina cribrosa e também resíduo de células no nervo óptico (patched)

Há ainda alguma controvérsia com relação ao manejo de determinados subgrupos de pacientes, como, por exemplo, aqueles com invasão coróide maciça isolada (SHIELDS CL, et al,1993;CHANTADA GL,et al 2004; USITALO MS, et al,2001). Em levantamento do grupo argentino de 167 pacientes com invasão coroidea isolada (35 deles com invasão maciça) sem tratamento adjuvante em 136 casos e a SG foi 98,7% (apenas um paciente evoluiu com recaída)(BOSALEH A, et al, 2012). Na avaliação dos casos com invasão de coroide maciça isolada é fundamental descartar a invasão escleral minuciosamente (CHANTADA GL,et al,2008) pelo risco desta invasão passar despercebida. Nos casos encontrados neste estudo de invasão coroidea isolada ocorreu em 35,8% semelhante ao percentual do estudo argentino (34,5%). Os casos tanto de envolvimento coroideo focal ou maciço não receberam quimioterapia e nem apresentaram recaída, ou seja, também com boa evolução clínica.

Nos casos de buftalmia, devido ao aumento ocular, a enucleação pode ser mais difícil na obtenção de um segmento do nervo óptico adequado e pelo risco de perfuração ocular per operatória (CHANTADA GL, et al.,2009). Houve 2 casos de rotura intra-operatória neste estudo onde um dos pacientes apresentava buftalmia (descrita inclusive por Tomografia de órbita na ocasião do diagnóstico) mas também pseudocelulite. Possivelmente, estes foram determinante para a ruptura. Contudo, a revisão histológica mostrava presença intensa de células inflamatórias que levam a

crer em possível resposta completa tumoral e, daí a boa evolução clínica sem evidência de recaída. No segundo, não havia sinais clínicos com confirmação por RNM de órbita tratando-se de caso mais recente. Foi relatada rotura intra-operatória em prontuário e, por não apresentar na ocasião (e depois confirmada na revisão histopatológica) fatores de risco histopatológicos não recebeu tratamento adjuvante mas recaiu precocemente (em quatro meses) em órbita. Com base nos resultados de estudo americano COG 0331 e experiência anedótica ambos descritos em encontro de expertos em Barcelona, Espanha em 2016 (*How to manage Retinoblastoma in 2016*, Hospital San Joan de Deu, *Estimating Risk of extraocular relapse in retinoblastoma. Views and controversies from major groups*). Foi acordado naquela ocasião, por consenso, se considerar a indicação de quimioterapia adjuvante para pacientes sem fatores de risco histopatológicos porém em que haja perfuração accidental do globo ocular durante a cirurgia. Os dados deste estudo, embora limitados pelo número reduzido de observações, indica que o tratamento, para os casos de rotura, está recomendado.

Em estudo do grupo norte americano do COG mostrar que olhos enucleados mostrando tumores extensamente necróticos e estruturas intraoculares foram estatisticamente significativas associados com fatores prognósticos de alto risco como invasão do nervo óptico pós laminar e invasão coróideia (CHONG EM, et al.,2006). Porém na observação dos dois casos avaliados, a revisão não mostrou acometimento das estruturas oculares de interesse no estudo e evolução clínica foi favorável. Mas apesar do pequeno número de casos, cabe ressaltar a importância da rigorosa observação do envolvimento de estruturas oculares quando é notada necrose tumoral extensa na ausência de tratamento prévio à enucleação.

A presença de buftalmia mas sem evidência por exames de imagem de extensão extra-ocular caracteriza, ainda assim, doença avançada e há uma chance maior de ter FRH particularmente no coto do nervo óptico, sobrevida menor, sequelas cosméticas, funcionais ou endocrinológica frequentes associadas à exposição à radiação da órbita (CHANTADA GL, et al.,2009). Na experiência do grupo argentino com o uso de quimioterapia pré-operatória não houve recidivas e o número de casos com tumor no coto do nervo óptico diminuiu e não foi necessário o uso de radioterapia.(CHANTADA GL, et al.,2014). Foram avaliados 6 casos no estudo que foram abordados com cirurgia inicial e, em 4 casos, havia mais de uma estrutura ocular acometida. Nos cinco casos de glaucoma em apenas um paciente havia buftalmia associada. Em um caso que apresentava glaucoma, havia invasão do coto do nervo óptico, evoluiu com recaída

e óbito. Estas apresentações clínicas que correspondem a doenças mais avançadas são mais frequentes em países em desenvolvimento e vem sendo construído e documentado (CHANTADA GL, et al.,2014). A revisão destes casos na população estudada aponta para a indicação de tratamento neo-adjuvante para evitar recaídas e seqüela para futuros pacientes.

A decisão sobre a enucleação ou quimioterapia pré-operatória deve ser tomada após estadiamento clínico cuidadoso que deve incluir, sempre que disponível, RM para descartar disseminação para órbita,incluindo o nervo óptico. Quando há clara resíduo microscópico como invasão do coto do nervo óptico e invasão transcleral, os pacientes são considerados extraoculares (IRSS 2) e devem receber QT neoadjuvante, enucleação planejada posterior e radioterapia da órbita. Eventualmente, esta disseminação orbitária é óbvia no exame clínico mas, em alguns pacientes, é apenas evidente após exames de imagem diagnósticos como a RM. Esta abordagem pode evitar exenteração da órbita que é uma cirurgia mutilante. Assim sendo para doença orbitária com evidência clínica ou radiológica e para quem apresenta buftalmia, a QT pre-operatória é tratamento de escolha (CHANTADA GL, et al.,2014).

Esta pode ser uma estratégia também para famílias que demonstrem alguma resistência a indicação da enucleação inicial. Esta foi uma recomendação em uma carta ao editor de grupo de experts no cuidado do RB de países em desenvolvimento para permitir à família um tempo para aceitar a cirurgia. Para estes casos, o valor dos FRH para prever o risco de recaída extraocular após a enucleação secundária é limitado e não se deve desescalonar o uso de QT adjuvante (CHANTADA GL, et al.,2014).

O diagnóstico histológico correto é essencial para o devida tratamento das malignidades na infância. Discrepâncias e erros na interpretação diagnóstica da patologia podem ter implicações significativas no cuidado do pacientes e planejamento apropriado do tratamento e,eventualmente, até no desfecho dos pacientes. As razões para essas discrepâncias são múltiplas e incluem a falta de experiência e expertise suficientes na avaliação histológica de tumores raros (MERABI et al, 2017). A frequência e impacto clínico de erros e divergências no diagnóstico do câncer tem sido pobremente caracterizados em estudos principalmente na oncologia pediátrica (RAAB SS, et al.,2005).

A revisão pelo patologista de olhos enucleados de pacientes com retinoblastoma tem um papel crucial na identificação dos FRH para recaída. Um acurado e pronto diagnóstico pode fornecer informação para guiar o tratamento adjuvante nestes casos (CHONG EM, et al.,2006). Em mais da metade dos casos revistos neste estudo, havia alguma discrepância entre a classificação: desde de

mínima variação de extensão de tumor observada (divergências menores) até mudança de estadiamento (divergências maiores) descrita em mais de 10 % das observações. Em estudo de revisão de diagnóstico de câncer não pediátrico, foram reportados mais de 11,8% de erros e a discrepância ocorreu pelas diferenças de interpretação e amostras não satisfatórias. É reconhecido que a patologia dos tumores pediátricos é uma área onde discrepâncias no diagnóstico histológico não são incomuns e onde também o treinamento é recomendado devido não só a raridade de ocorrência dessas neoplasias como também pelas suas peculiaridades e subclassificações (PARKES et al,1997). A alta frequência de discrepâncias neste estudo, possivelmente, se deve ao fato que até o consenso de patologia de 2009, as classificações das estruturas oculares divergia entre diferentes grupos mundiais (CHANTADA et al, 2008). Mesmo com divergências menores frequentes e as maiores de 11,4%, as taxas de concordância são semelhantes a outros estudos similares como recente estudo com tumores cerebrais infantis (MERABI et al, 2017). Não foram encontrados estudos com retinoblastoma para possível comparação.

Com a padronização, o INCA passou, desde 2010, a usar os parâmetros do consenso de 2009. Mesmo assim, não havendo um patologista especialista responsável pela revisão histopatológica, a distribuição dos casos entre diferentes patologistas e a ocorrência rara do RB leva a, mesmo num centro de referência de câncer como o INCA, um profissional a ter experiência limitada como esta patologia ao longo de sua prática profissional. A revisão retrospectiva dos casos tem o mérito de permitir um cuidadoso olhar de cada caso e seu desfecho assim refinando a informação histopatológica tão definidora de condutas no RB. A limitação de um estudo retrospectivo com longo tempo de acompanhamento é que não permite avaliações de curto prazo capazes de otimizar condutas mais a tempo. As discrepâncias no diagnóstico e estadiamento permanecem mas uma revisão centralizadas permitem a modificação do tratamento se necessário como na experiência do grupo SIOP de tumores renais. O benefício tem sido demonstrado e devem ser considerados para outros tumores (VUJANIC GM,et al., 2009). É recomendável revisões centralizadas de patologia que são, em geral, possíveis em estudos prospectivos como o GALOP 1 (PEREZ et al,2017) e COG (CHINTAGUMPALA M LB, et al, 2012). Por outro lado, a segunda opinião por patologistas experientes e especializados pode ser benéfica na confirmação do diagnóstico de cânceres raros. Neste estudo, foram revistos mais de 100 olhos até se chegasse ao número de 69 casos avaliáveis. O INCA, como centro de referência

no manejo do RB (DIMARAS H et al, 2015) a partir desta experiência deu um passo na direção de construir expertise nesta etapa da abordagem do RB

Alguns estudos em países de renda média alta têm demonstrado resultados encorajadores com taxas de sobrevida maiores que 80% em pacientes com estas condições (OZKAN A, P et al.,2006; CHANTADA GL.,2010, PEREZ et al, 2017 *in press*). A SG em estudo argentino (SCHVARTZMAN E, et al.,1996) foi de 97 % para Estadio I G-A (intraocular) e de 85% para E II G-A (doença episcleral, invasão do nervo óptico e orbitária). Em estudo seguinte, o mesmo grupo argentino, a SG para E I G-A foi 100%, para E II A1 (com invasão escleral e de células episclerais) foi 60%, para E II B1 (com invasão pós-laminar) foi de 100% nos pacientes sem invasão coroidal nem escleral concomitante e foi de 75% quando havia invasões coroidais e esclerais concomitantes. No estudo subsequente já multicêntrico e latino americano (GALOP1), a SG foi 98%(PEREZ et al,2017). A probabilidade de sobrevida global (SG) em cinco anos foi de 88,1% e a sobrevida global em 10 anos foi 85,9%. Cabe notar que a população deste estudo incluiu pacientes com doença extraocular o que, possivelmente, contribuiu para a menor sobrevida em relação ao grupo argentino.

Não houve diferença na estratificação nas curvas de Kaplan-Meier em relação às variáveis como sexo e como hereditariedade como está demonstrado na literatura(SCHVARTZMAN E, et al.,1996).

Como decorrência da padronização tanto do estadiamento e de avaliação, mais grupos em centros de referência no manejo do RB tem desenhados estudos prospectivos como discriminado no quadro 3. Esta avanço levou a consenso também nas condutas. Em publicação acerca de acordos e desacordos do tratamento do RB por um grupo de expertos de grandes centros mundiais de 2015 havia o entendimento que resíduo microscópico tumoral como no coto do NO e transescleral, devem receber tratamento sistêmico com múltiplos agentes e radioterapia e, dessa forma, cerca de 70% de crianças tratadas assim podem sobreviver (ABRAMSON DH et al,2015). Os casos com invasão coroide focal e pré laminar (e laminar) que tem um risco de 2% sem não receberem tratamento adjuvante (CHANTADA GL et al,2014). Na invasão coroide maciça há risco de 6% se não associada com invasão pós-laminar (CHANTADA GL et al.,2013). O quadro mostra o risco de recaída estimado de acordo com o acometimento das estruturas oculares de interesse do estudo (ABRAMSON DH et al,2015). O risco de recaída extraocular é desconhecido para os casos de invasão pós laminar do NO e invasão intraescleral.

Quadro 6.2 : Risco de Recaída de acordo com as estruturas oculares RR: risco relativo

Invasão de Estrutura Ocular	Definição	Desfecho	História natural (sem tratamento)
Coroide	Focal Maciça	RR: 2-3% focal RR: 4-5% maciça	Conhecida
Nervo óptico	Pré-laminar	RR: 0,5-1%	Conhecida
	Pós-laminar	RR: Desconhecido	Não conhecida
	Margem de ressecção	RR: 100%	Fatal
Esclera	Intra-escleral	RR: Desconhecido	Não conhecida
	Trans-escleral	RR: 100%	Fatal

Fonte : ABRAMSON DH et al,2015.

Quadro 6.3: Manejo e resultado de estudos multicêntricos prospectivos globais

Grupo	Número de Pacientes	Coróide isolada	Pós-laminar	Tratamento Adjuvante	Desfecho
COG (CHINTAGU MPALA MLB, et al, 2012)	312 (93 com fatores de risco)	NR	NR	CEV x 6: para coroide maciça, NO Pós-laminar, Coroide Focal+ Pré-laminar	1/93 Recaída Extraocular 1/93 morte por toxicidade 1/209 baixo risco co teve recaída extraocular
SFCE / França (AERTS I, et al, 2013)	123 (52)	11	12 (15 intralaminares)	CEV+ Ciclofosfamida x 4 (+ segmento anterior)	Sem recaídas
GALOP (PEREZ et al,2017 in press)	175 (41)	13	34	CE-VIC X 8 (Pós laminar-esclera). QT pré-operatória para buftalmia	1/34 Pós laminares teve recaída 1 Óbito por toxicidade 1 baixo risco com recaída orbitária
AHOPCA II (LUNA-FINEMAN S et al.,2012)	157	NR	NR	CEV X 6 (Pós laminar-esclera, coroide maciça, segmento anterior). QT pré-operatória para buftalmia	pSLE: 0.89

Figura NR= Não reportado

Quando a doença é diagnóstica ainda intraocular, como nos países desenvolvidos, a probabilidade de sobrevida livre de evento tem sido maior que 80-90% (Chantada GL et al., 2011). Outro estudo que compara condutas entre diferentes grupos de risco nos diferentes grupos mundiais a SLE variou de 95 a 100 % em subgrupos envolvendo coroide, esclera e NO usando diferentes estratégias de tratamento.

(ABRAMSON DH et al,2015). A SLE do protocolo GALOP1 foi 97% (Figura) (PEREZ V et al,2017). Neste estudo, a probabilidade de SLE em 5 anos foi de 82,4% e em 10 anos foi de 82,4%. As recaídas ocorreram sobretudo no primeiro ano de seguimento como demonstrado em outros estudos onde a recaída do RB pela doença é, em geral, precoce (KIM JW, et al.,2009).

A estratificação pelo teste de log rank quando não havia estruturas oculares envolvidas ou havia apenas uma estrutura invadida foi de 100% em 5 anos. Havendo duas ou mais estruturas oculares envolvidas a SG foi menor que 70% e foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Este achado está de acordo com o fato de estruturas oculares de maior risco de recaída tendem a ter ocorrência combinada com as invasões coroides e pós laminares que foram as mais frequentes do estudo (ABRAMSON DH et al,2015). Das 12 recaídas estudadas, 10 apresentavam mais de dois FRH, um deles teve rotura per operatória e um a patologia não foi avaliável.

As três recaídas isoladas na órbita que não haviam recebido tratamento adjuvante após a enucleação foram tratadas com quimioterapia intensa e radioterapia. Eles evoluíram bem clinicamente e estão vivos sem doença. Dois classificados inicialmente como IRSS 1 de baixo risco e o outro caso foi umas das rupturas per operatória. As recaídas, em geral, são precoces segundo estudo de 71 casos e 97% ocorrendo nos primeiros 12 meses após enucleação. Mas com o tratamento mais recente intenso, as chances de resgate aumentaram (KIM JW, et al.,2009). Houve um caso de recaída orbitária que havia recebido QT adjuvante por apresentar FRH de alto risco. Foi tratado com intensificação da QT e RT mas evoluiu para disseminação para o SNC e órbita.

O percentual de recaída foi de 17,1% em relação a população do estudo. Apenas os três pacientes que tiveram recaída orbitária isolada estavam vivos ao término da observação após receberem tratamento. O restante(75%) evoluiu para o óbito apesar de tratamento intenso com QT e RT. Em um caso estadiado inicialmente como IRSS 1 de alto risco, recebeu quimioterapia e radioterapia. Ele evoluiu com recaída leptomeníngea e óbito. Na revisão histopatológica foi visto invasão do coto do NO não descrita anteriormente e este é um padrão de disseminação próprio das invasões mais avançadas do NO como descrito na figura 6.1. Em outros dois casos de recaída, inicialmente, foram considerados de baixo risco (IRSS1) e não receberam tratamento adjuvante. Um caso evoluiu no primeiro ano de acompanhamento com recaída orbitária, foi tratado intensamente com quimio e radioterapia e evoluiu bem

clínicamente. Após a revisão histopatológica, foi reclassificada como IRSS de alto risco (divergência maior) com impacto no desfecho (PARKES et al,1997). O outro caso, semelhantemente ao primeiro descrito, também foi considerado de baixo risco (IRSS1), não recebeu tratamento e recaiu no primeiro ano de controle. A recaída foi orbitária concomitante com osso e medula óssea. Recebeu tratamento intenso com quimio e radioterapia mas evoluiu para o óbito. Após a revisão, foi reclassificada como IRSS 2 (extraocular) com invasão transesclerótica e coróide maciça. Como o esclarecimento da concomitância do acometimento destas estruturas mencionadas permite que se esclareça que o padrão de disseminação seguiu o padrão descrito de para o envolvimento coróide e esclera conforme figura d.

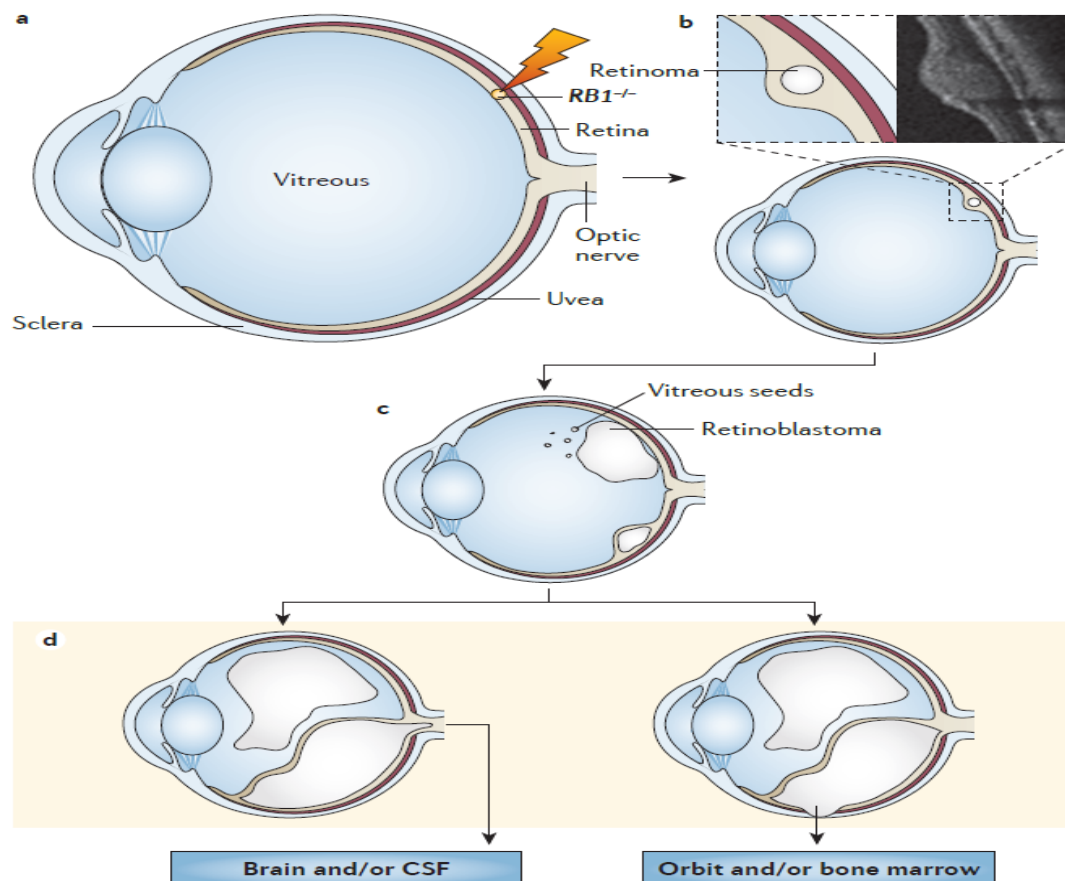


Figura 6.1: Padrão de progressão do retinoblastoma. a) Características anatômicas onde há um dano do DNA da retina leva a mutação do gene RB1 resultando numa perda funcional bilalélica na célula retiniana em desenvolvimento. b) Formação de retinoma. c) RB intraretiniano surge quando uma mudança genômica adicional causa proliferação celular descontrolada com crescimento tumoral e as sementes se tornam independentes próximas da retina e dentro do vítreo. d) RB pode invadir tecidos adjacentes como o nervo óptico, coróide e esclera. Eventualmente, no RB pode haver extensão extraocular na órbita e gerar metástases na medula óssea e cérebro (por via direta ou pelo LCR) (adaptado de DIMARAS H, et al.,2015)

Como perspectivas para o futuro, algumas estratégias têm se mostrado que podem medir de forma indireta o potencial maior de recaída como os estudos de doença minimamente disseminada do GD2 e CRX, medidos no LCR e medula óssea (LAURENT VE, et al,2013; LAURENT VE, et al,2016). Estes são locais descritos como potenciais vias de disseminação do RB (DIMARAS H, et al.,2015). Estes estudos podem juntamente com o estudo histopatológico do RB colaborar na decisão e planejamento do tratamento. O estudo mostrou que na comparação de curvas de SG de acordo com o estadiamento, o estrato de pacientes com IRSS 2 teve sobrevida pior, o que é esperado na doença extraocular. Possivelmente no estrato de pacientes com IRSS 1 de alto risco foi abaixo de 80 % e, talvez para estes casos, um estudo complementar de doença minimamente disseminada ao estudo minucioso histopatológico seja um caminho para melhorar a sobrevida nestes casos (LAURENT VE, et al,2016).

Na população estudada, 17,1% dos casos evoluíram com recaída e um desses pacientes (2,8%) desenvolveu leucemia mielóide aguda quatro anos após o tratamento com quimioterapia (protocolo Latino Americano) e radioterapia da órbita por se tratar de doença extra-ocular. Foi a única recaída tardia devido a segunda neoplasia que também está de acordo com padrão da ocorrência após o tratamento. Como o paciente recebeu tanto quimio como radioterapia, é impossível determinar qual modalidade de tratamento foi responsável ou se ambas em combinação contribuíram. Há evidência para uma síndrome clínica da LMA após tratamento com inibidores da topoisomerase como o etoposídeo. Este quimioterápico, um dos três principais e mais ativas drogas no RB, tem um conhecido risco de induzir malignidades secundárias hematopoiéticas, especialmente a LMA e a mielodisplasia. Ao contrário das leucemias secundárias após tratamento com alquilantes, a leucemia que se segue ao tratamento com epipodofilotoxina tipicamente acontece com um período de latência mais curto. Nestes casos, estas leucemias geralmente têm evidência de uma translocação envolvendo o gene MLL no cromossomo 11q23 e são classificadas pela FAB (*French-American-British*) como subtipo M4 e M5 (TURAKA K, et al,2012). Note-se que paciente apresentou um LMA M5 e recebeu dose total de mais de 2 gramas/m². O período de latência foi semelhante ao descrita pelo Surveillance Epidemiology and End Result Registry (SEER) de 36 meses (RIHANI R, et al.,2010) além da própria exposição a radioterapia pode ter contribuído para

6.1. Limitações do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo com um longo período de acompanhamento, com consequente perda de algumas informações. Não se pode afastar viés de informação como nos casos de escolaridade materna e renda familiar que não permite uma melhor avaliação das condições socioeconômicas

Quando bem determinados, estes indicadores podem ter impacto na sobrevida do RB em países menos desenvolvidos. Outra limitação do estudo é a variabilidade tanto do estadiamento, alocação de risco e a forma de tratamento ao longo do tempo de acompanhamento. Essa variação acompanhou a evolução no manejo do RB na medida que o estudo coincide cronologicamente com a implementação de padronizações como medidas para uniformizar e comparar resultados. Este estudo demonstra, de certa forma, a mesma limitação reconhecida por diversos grupos de centros de referência na dificuldade de avaliação dos diferentes subgrupos de pacientes. Além disso, apesar de estudo ser de uma única instituição de referência e o tamanho amostral ser relativamente grande para os critérios de inclusão utilizados, ele ainda tem número limitado de pacientes para medidas de riscos proporcionais das variáveis de interesse.

7. CONCLUSÕES

- ✓ Os consensos do estadiamento e da patologia do RB são fundamentais para padronizar a classificação de risco, podendo prevenir a recaída e a morte. Seu uso pode melhorar a identificação dos fatores de risco histopatológicos prognóstico, melhorando o manejo dos pacientes com RB.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOUZEID H, et al. (106) *Ruthenium brachytherapy for retinoblastoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:821–8.
- ABRAMSON DH, et al. *Presenting signs of retinoblastoma*. J Pediatr 1998;132:505–8.
- ABRAMSON DH; FRANK CM. *Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma. A possible age effect on radiation-related risk*. Ophthalmology 1998;105:573–80.
- ABRAMSON DH, et al. *A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: initial results*. Ophthalmology 2008;115:1398–404.
- ABRAMSON DH et al. *Treatment of retinoblastoma in 2015: agreement and disagreement*. JAMA Ophthalmol 2015;133(11): 1341-7.
- AERTS I, et al. *Results of a Multicenter Prospective Study on the Postoperative Treatment of Unilateral Retinoblastoma After Primary Enucleation*. J Clin Oncol 2013; 10;31(11): 1458-63.
- ALBERT DM. *Historic Review of Retinoblastoma*. Ophthal 1987; vol 94;6;654-662.
- AL-HAJ AN; LOBRIGUITO AM; LAGARDE CS. *Radiation dose profile in 125I brachytherapy: an 8-year review*. Radiat Prot Dosimetry 2004;111:115–9.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer facts & figures 2014*. Atlanta: American Cancer Society, 2014.; <https://www.cancer.org/>. Acesso em 29 de junho de 2017.
- ANTONELLI CB, et al. *O papel do pediatra no diagnóstico precoce do retinoblastoma*. Rev Assoc Med Bras 2004;50(4): 400-2
- ANTONELLI CB, et al. *Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience*. Cancer 2003;98:1292–8.
- ARORA et al. *Improving care for children with cancer in low and middle-income countries- a SIOP PODC initiative*. Pediatr Blood Cancer 2016;63: 387-391)
- BARR, RD.; HOLOWATY, EJ.; BIRCH, JM. *Classification schemes for tumors diagnosed in adolescents and young adults*. Cancer, v. 106, n. 7, p. 1425–1430, 2006.

- BAUD O, et al. *Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion*. Clin Genet 1999;55:478–82.
- BECK-POPOVIC M, et al. *Benign pineal cysts in children with bilateral retinoblastoma: a new variant of trilateral retinoblastoma?* Pediatr Blood Cancer 2006;46:755–6.
- BEETS-TAN RG, et al. *Retinoblastoma: CT and MRI*. Neuroradiology 1994;36:59–62.
- BEKIBELE CO, et al. *Retinoblastoma: the challenges of management in Ibadan, Nigeria*. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(8):552-555.
- BELLATON E, et al. *Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma*. Br J Ophthalmol 2003;87(3):327-329.
- BERRY JL, et al. *Long-term outcomes of Group D eyes in bilateral retinoblastoma patients treated with chemoreduction and low-dose IMRT salvage*. Pediatr Blood Cancer 2013;60:688–93.
- BHURGRI Y, et al. *Retinoblastoma in Karachi, Pakistan*. Asian Pac J Cancer Prev 2004;5(2):159-163.
- BONANOMI MTBC et al. *Retinoblastoma: a three-year-study at a Brazilian medical school hospital*. Clinics 2009; 64(5):427-34
- BOSALEH A, et al. *Outcome of children with retinoblastoma and isolated choroidal invasion*. Arch Ophthalmol 2012;130:724–9.
- BOUBACAR T, et al. *A 30-month prospective study on the treatment of retinoblastoma in the Gabriel TouTeaching Hospital, Bamako, Mali*. Br J Ophthalmol 2010;94:467–469.
- BRISSE HJ, et al. *Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison*. Pediatr Radiol 2007;37(7):649-656.
- BUNIN GR, et al. *Pre- and postconception factors associated with sporadic heritable and nonheritable retinoblastoma*. Cancer Res 1989;49:5730–5.
- BUNIN GR, et al. *Occupations of parents of children with retinoblastoma: a report from the Children's Cancer Study Group*. Cancer Res 1990;50:7129–33.
- CANTURK S, et al. *Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators*. Br J Ophthalmol. 2010; 94(11):1432-1436.

CASSOUX N, et al. *Retinoblastoma: Update on Current Management*. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2017 May-Jun;6(3):290-295.

CHANTADA GL, et al. *Retinoblastoma with low risk for extraocular relapse*. Ophthalmic Genet 1999; 20:133–40.

CHANTADA G, et al. *Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country*. ArchDisChild 1999; 80:171–174.

CHANTADA GL, et al. *Phase II window of idarubicin in children with extraocular retinoblastoma*. J Clin Oncol 1999;17(6):1847-1850.

CHANTADA G, FANDINO A, CASAK S, et al. *Treatment of overt extraocular retinoblastoma*. Med Pediatr Oncol 2003;40:158–61.

CHANTADA GL, et al. *Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy?*, Br J Ophthalmol. 2004; 88(8):1069-1073.

CHANTADA G, et al. *Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma*. Cancer 2004;100(4):834-842.

CHANTADA G, et al. *A proposal for an international retinoblastoma staging system*. Pediatr Blood Cancer 2006;47:801–5.

CHANTADA GL, et al. *An aggressive bone marrow evaluation including immunocytology with GD2 for advanced retinoblastoma*. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28:369–73.

CHANTADA GL, et al. *Outcome of patients with retinoblastoma and postlaminar optic nerve invasion*. Ophthalmology 2007;114(11):2083-2089.

CHANTADA GL, et al. *World disparities in risk definition and management of retinoblastoma: a report from the international retinoblastoma staging working group*. Pediatr Blood Cancer 2008; 50(3): 692-4.

CHANTADA GL, et al. *Familial retinoblastoma in developing countries*. Pediatr Blood Cancer 2009;53(3):338-342.

CHANTADA GL, et al. *Some clinical findings at presentation can predict high risk pathology features in unilateral retinoblastoma*. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(5):325-329.

CHANTADA GL, et al. *Treatment results in patients with retinoblastoma and invasion to the cut end of the optic nerve*. Pediatr Blood Cancer 2009;52(2):218-222

CHANTADA GL, et al. *Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma*. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(1):60-66.

CHANTADA GL, et al. *Strategies to manage retinoblastoma in developing countries.* *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:341–8.

CHANTADA GL, et al. *Is it pre-enucleation chemotherapy or delayed enucleation of severely involved eyes with intraocular retinoblastoma that risks extraocular dissemination and death?* *J Clin Oncol* 2011 29(24): 3333-4.

CHANTADA GL.; DUNKEL IG; ABRAMSON DH. *Management of High Risk Retinoblastoma* *Expert Rev. Ophthalmol.*2012: 7(1), 61–72.

CHANTADA GL, et al *SIOP-PODC Recommendations for Graduated-Intensity Treatment of Retinoblastoma in Developing Countries.* *Pediatr Blood Cancer.* 2013 May;60(5):719-27.

CHANTADA GL,et al. *Comparison of staging systems for extraocular retinoblastoma: analysis of 533 patients.* *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1127–34.

CHANTADA GL et al. *Impact of chemoreduction for conservative therapy for retinoblastoma in Argentina.* *Pediatric Blood Cancer* 2014;61 (5): 821-6.

CHÉVEZ-BARRIOS P, EAGLE RC. In: Singh A, Damato B, Pe'er J, Murphree AL, Perry JD., editor. *Essentials of Ophthalmic Oncology.* Thorofare: SLACK Incorporated; 2009. p 225-228.

CHINTAGUMPALA M LB, et al. *A large prospective trial of children with unilateral retinoblastoma with and without histopathologic high-risk features and the role of adjuvant chemotherapy:A Children's Oncology Group (COG) study.* In ASCO. Annual Meeting, Edition 2012.

CHONG EM, et al. *Extensively necrotic retinoblastoma is associated with high-risk prognostic factors.* *Arch Pathol Lab Med* 2006;130: 1669-72.

COMMITTEE ON PRACTICE AND AMBULATORY MEDICINE, SECTION ON OPHTHALMOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF CERTIFIED ORTHOPTISTS, AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. *Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians.* *Pediatrics* 2003;111:902–7.

CUENCA A,al. *Microscopic scleral invasion in retinoblastoma: clinicopathological features and outcome.* *Arch Ophthalmol* 2009;127: 1006–10.

DE CAMARGO B,et al. *Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries.* *Int J Cancer* 2010; 126:715–20.

- DE GRAAF P, et al. *Retinoblastoma and optic nerve enhancement on MRI: not always extraocular tumour extension*. Br J Ophthalmol 2006;90(6):800-801.
- DIMARAS H, et al; *Retinoblastoma*; Lancet. 2012 Apr 14;379(9824):1436-46.
- DIMARAS H, et al. *Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma*. Hum Mol Genet 2008;17:1363–72.
- DIMARAS H, et al. *Retinoblastoma*. Nat Rev Dis Primers 2015; 27;1;15021.
- DOZ F, et al. *The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma*. Cancer 1994;74:722–32.
- DRAPER GJ, et al. *Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling*. Br J Cancer 1992;66:211–9.
- DRYJA TP, et al. *Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene*. Nature 1989;339:556–8.
- DUNKEL IJ, et al. *Successful treatment of metastatic retinoblastoma*, Cancer. 2000;89(10):2117-2121.
- DUNKEL IJ, et al. *Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma*. Pediatr Blood Cancer 2010;55:55–9.
- ERWENNE CM; FRANCO EL. *Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma*. Ophthalmic Paediatr Genet 1989;10:179–184.
- FAJARDO-GUTIERREZ A, et al. *Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the cancer registry (a population-based study)*. BMC Cancer 2007;7:68.
- FASS D, et al. *Cobalt60 plaques in recurrent retinoblastoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:625–7.
- FERLAY J. et al. Globocan 2012: *Cancer incidence and mortality worldwide*. Lyon: IARC, 2013. (IARC Cancer Base, 11, Version 1.0). Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso: 29 de junho de 2017.
- FERMAN, Sima. *Análise de sobrevivência de pacientes pediátricos portadores de rhabdomyosarcoma: 18 anos de experiência do Instituto Nacional de Câncer- RJ*. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005.
- FILHO JPSF et al. *Achados histopatológicos em retinoblastoma*. Arq Bras Oftalmol 2005;68(3): 327-31.
- FREIRE JE, et al. *Brachytherapy in primary ocular tumors*. Semin Surg Oncol 1997;13:167–76.

FRIEND SH, et al. *A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma.* Nature 1986; 323:643–6.

GILLISON ML, et al. *Human retinoblastoma is not caused by known pRb-inactivating human DNA tumor viruses.* Int J Cancer 2007;120(7):1482-1490.

GOBIN Y, et al. *Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience.* Arch Ophthalmol 2011;129:732–7.

GODDARD AG; KINGSTON JE; HUNGERFORD JL. *Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome.* Br J Ophthalmol 1999;83:1320–3.

GOMBOS DS, et al. *Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumor size, location, and age.* Br J Ophthalmol 2002;86:80–3.

GRABOWSKI EF; ABRAMSON DH. *Intraocular and extraocular retinoblastoma.* Hematol Oncol Clin North Am 1987;1:721–35.

GRIGOROVSKI N. et al. *Use of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: results of a survey.* Int J Ophthalmol. 2014 Aug 18;7(4):726-30.

GRIGOROVSKI N. et al, *Improvement of Care and Outcomes in Retinoblastoma Patients at Brazilian National Cancer Institute in Rio de Janeiro, 2017, SLAOP.*

GUNDUZ K, et al. *The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth group V retinoblastoma.* Arch Ophthalmol 1998;116:1613–7.

GUPTA R, et al. *Histopathologic risk factors in retinoblastoma in India.* Arch Pathol Lab Med 2009;133:1210–1214.

HAIK BG, et al. *Retinoblastoma with anterior chamber extension.* Ophthalmology 1987;94(4):367-370.

HECK J, et al. *Perinatal characteristics and retinoblastoma.* Cancer Causes Control 2012;23:1567–75.

HECK JE, et al. *Retinoblastoma and ambient exposure to air toxics in the perinatal period.* J Expo Sci Environ Epidemiol 2015 Mar-Apr;25(2):182-6.

HERNANDO E, et al. *Rb inactivation promotes genomic instability by uncoupling cell cycle progression from mitotic control.* Nature. 2004 Aug 12;430(7001):797-802.

HOLLADAY DA, et al. *Clinical presentation, treatment, and outcome of trilateral retinoblastoma.* Cancer 1991;67:710–5.

HONAVAR SG, et al. *Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma.* Arch Ophthalmol 2002;120:923–31.

HOOPER ML. *Is sunlight an aetiological agent in the genesis of retinoblastoma?* Br J Cancer 1999;79:1273–6.

HUDSON MM; LINK MP; SIMONE JV. *Milestones in the curability of pediatric cancers.* J Clin Oncol 2014; 32:2391-2397.

HUNGERFORD JL, et al. *External beam radiotherapy for retinoblastoma: I. Whole eye technique.* Br J Ophthalmol 1995;79:109–11.

INOMATA M; KANEKO A. *Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay.* Jpn J Cancer Res 1987;78:858–68.

JEMAL A, et al. *Retinoblastoma incidence and sunlight exposure.* Br J Cancer 2000;82:1875–8.

JUAREZ-OCANA S, et al. *Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study.* BMC Cancer 2007; Apr 19;7;68.

JUAREZ-OCANA S, et al. *Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996-2005).* BMC Cancer 2009; 9:266.

KALIKI S, et al. *Postenucleation adjuvant chemotherapy with vincristine, etoposide, and carboplatin for the treatment of high-risk retinoblastoma.* Arch Ophthalmol.2011;129(11):1422-1427.

KALIKI S, et al. *High-risk retinoblastoma based on International Classification of Retinoblastoma: analysis of 519 enucleated eyes.* Ophthalmology 2013; 120:997–1003.

KALIKI S, et al. *Clinical Features Predictive of High-Risk Retinoblastoma in 403 Asian Indian Patients.* Ophthalmology 2015;122: 1165-72.

KANEKO A; SUZUKI S. *Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding.* Jpn J Clin Oncol 2003; 33:601–7.

KASHYAP S et al. *Clinical predictors of high risk histopathology in retinoblastoma.* Pediatr Blood Cancer 2012;58:356-361.

KHELFAOUI F, et al. *Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution.* Cancer 1996;77(6):1206-1213.

KHURANA A, et al. *Comparison of the diagnostic value of MR imaging and ophthalmoscopy for the staging of retinoblastoma.* Eur Radiol 2013; 23:1271–80.

KIERZENBAUM: *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*,2012.

KIM JW, et al. *Orbital recurrence of retinoblastoma following enucleation.* Br. J. Ophthalmol 2009; 93(4): 463-7.

KIVELA T. *Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma.* J Clin Oncol 1999;17: 1829–37.

KIVELA T. *The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: Retinoblastoma, an issue of birth and death.* Br J Ophthalmol 2009;93:1129–1131.

KOPELMAN JE; MCLEAN IW; ROSENBERG SH. *Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation.* Ophthalmology. 1987;94(4):371-377.

KNUDSON AGJR;HETHCOTE HW; BROWN BW. *Mutation and childhood cancer: a probabilistic model for the incidence of retinoblastoma.* Proc Natl Acad Sci U S A 1975 Dec; 72(12):5116-20.

KUMAR A. et al. *Causes, Outcome and Prevention of Abandonment in Retinoblastoma* Ped Blood Cancer 2013;60(5): 771-5.

KUNKELI A ,et al. *Neoadjuvant/Adjuvant treatment of high-risk retinoblastoma: a report from the German Retinoblastoma Referral Centre.* Br J Ophthalmol 2015;99(7): 949-53.

LANIER AP et al. *Childhood cancer among Alaska Natives.* Pediatrics 2003 112(5): e396.

LAURENT VE, et al. *Detection of minimally disseminated disease in the cerebrospinal fluid of children with high-risk retinoblastoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for GD2 synthase mRNA.* Eur J Cancer 2013;49:2892–9.

LAURENT VE et al. *Minimal disseminated disease in nonmetastatic retinoblastoma with high-risk pathologic features and association with disease-free-survival.* JAMA Ophthalmol 2016;134(12): 1374-79.

LAURIE NA, et al. *Topotecan combination chemotherapy in two new rodent models of retinoblastoma.* Clin Cancer Res 2005;11:7569–78.

LAURIE NA,et al. *Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma.*Nature 2006;444:61–6.

- LEAL-LEAL CA, et al. *Survival in extra-orbital metastatic retinoblastoma: Treatment results*. Clin Transl Oncol 2006;8:39–44.
- LEE WH, et al. *Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence*. Science 1987; 235:1394–9.
- LITTLE, J. Introduction. In: LITTLE, J. Epidemiology of childhood cancer. Lyon: IARC, 1999. p. 1-9. (IARC Scientific Publications, 149).
- LUNA-FINEMAN S et al, *Retinoblastoma in Central America: report from the Central American Association of Pediatric Hematology Oncology (AHOPCA)*. Pediatr Blood Cancer 2012; 58(4):545-50.
- MACCARTHY A, et al. *Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978–1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. Eur J Cancer 2006;42:2092–2102
- MAGRATH, I. et al. *Paediatric cancer in low-income and middle-income countries*. Lancet Oncol., v. 14, n. 3, p. e104-116, 2013.
- MALLIPATNA AC, et al, *Retinoblastoma*; AJCC cancer staging manual, 8th edition em www.cancerstaging.org ; acesso em 29 de junho de 2017.
- MAREES T, et al. *Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study*. Hum Reprod 2009;24:3220–4.
- MATTOSINHO CCS, et al. *Prediagnostic Intervals in Retinoblastoma: Experience at an Oncology Center in Brazil* 2017 3, no. 4 (August 2017) 323-330.
- MEADOWS AC, et al. *Children's Oncology Group Trials for Retinoblastoma*. In: Singh A, Damato B, Pe'er J, Murphree AL, Perry JD., editor. Essentials of Ophthalmic Oncology. Thorofare: SLACK Incorporated; 2009. p 204-205.
- MERABI Z et al, *Pediatric cancer pathology review from a single institution : neuropathology expert opinion is essential for an accurate diagnosis of pediatric brain tumor*. Pediatr Blood Cancer 2017; Jul(4): 1-5
- MERCHANT TE, et al. *Ocular preservation after 36 Gy external beam radiation therapy for retinoblastoma*. J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:246–9.
- MERCHANT TE. *Radiation therapy in the management of retinoblastoma* Retinoblastoma. In: Rodriguez-Galindo, Wilson MW, editors. Retinoblastoma. New York (NY): Springer; 2010. p. 55–64.
- MENON BS, et al. *Extraocular retinoblastoma*. Med Pediatr Oncol 2000;35:75–6.

MINISTÉRIO DA SAÚDE- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). *Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, RJ INCA, 2015

MINISTÉRIO DA SAÚDE- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). *Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: Informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade* Rio de Janeiro, RJ INCA, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE MORTALIDADE (SIM). Disponível em: <<http://svs.aids.gov.br/cgiae/sim/>>. Acesso em: 29 de junho de 2017.

MOHAN A, et al. *Detection of human papillomavirus DNA in retinoblastoma samples: a preliminary study*. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(1):8-13.

MOLL AC, et al. *High parental age is associated with sporadic hereditary retinoblastoma: The Dutch Retinoblastoma Register 1862-1994*. HumGenet 1996;98: 109–12.

MOLL AC, et al. *Incidence and survival of retinoblastoma in The Netherlands: A register based study 1862–1995*. Br J Ophthalmol 1997;81: 559–562.

MOLL AC, et al. *At what age could screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945–98*. Br J Ophthalmol 2000;84(10):1170-1172.

MOLL A, et al. *Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation*. Lancet 2003;361: 309–10.

MOHRI M. *The technique of selective ophthalmic arterial infusion for conservative treatment of recurrent intraocular retinoblastoma*. Keio Igaku 1993;70: 679–87.

MULLANEY PB, et al. *Retinoblastoma associated orbital cellulitis*. Br J Ophthalmol 1998;82(5):517-521.

MURPHREE AL. *Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification*. Ophthalmol Clin North Am 2005;18:41–53.

MUNIER FL, et al. *Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications*. Br J Ophthalmol 2012;96: 1078–83.

NADOL JB JR. *Pseudocellulitis of the Orbit A Case Report of Retinoblastoma Masquerading as Orbital Cellulitis* Ann Otol Rhinol Laryngol. 1977 Jan-Feb;86 (1 Pt 1):86-8.

NAMOUNI F et al. *High-dose chemotherapy with carboplatin,etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study.* Eur J Cancer 1997;33:2368–75.

NAVO E, et al. *Clinical Presentation of Retinoblastoma in a Middle-income country.* J Pediatr Hematol Oncol. 2012;34(3):e97-e101.

NIEMITZ EL; FEINBERG AP. *Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation.* Am J Hum Genet 2004;74:599–609.

ONCOPEdia, *Retinoblastoma*,2011; www.cure4kids.org, acesso em 29 de junho de 2017.

ONCOPEdia Ch74, *Tratamiento Oncologico del Retinoblastoma*,2014; www.cure4kids.org, acesso em 29 de junho de 2017.

ORJUELA M, et al. *Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development.* Clin Cancer Res 2000;6(10):4010-4016.

ORJUELA M, et al. *Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1433–40.

ORJUELA MA, et al. *Risk of retinoblastoma is associated with a maternal polymorphism in dihydrofolatereductase (DHFR) and prenatal folic acid intake.* Cancer 2012;118:5912–9.

OZKAN A, et al. *Retinoblastoma in Turkey:Survival and clinical characteristics 1981–2004.* Pediatr Int 2006;48:369–373.

PALMA J, et al. *Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America.* Bone Marrow Transplant. 2012;47(4):522-7.

Parkes S, Muir K,et al. *The need for specialist review of pathology in paediatric cancer.* Br J Cancer. 1997;75(8):1156–1159.

PARKIN DM, et al. *The international incidence of childhood cancer.* Int J Cancer 1988;42:511–20.

PE'ER J, et al. *Rubeosis iridis in retinoblastoma. Histologic findings and the possible role of vascular endothelial growth factor in its induction.* Ophthalmology 1997;104(8):1251-1258.

PEREZ V et al, *Treatment of non-metastatic unilateral retinoblastoma. Results of a study of GALOP (Grupo de America Latina de Oncologia Pediatrica).* Ophthalmol 2017, in press.

PIZZO PA, POPLACK DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2006. Pag. 1780.

PRATT CB, et al. *Proposal for a new staging scheme for intraocular and extraocular retinoblastoma based on an analysis of 103 globes*. *Oncologist* 1997;2:1–5.

PRITCHARD-JONES K, et al: *Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: Lessons from high income countries*. *Lancet Oncol*, 2013;14:e 95-e103.

QADDOUMI I, et al. *Topotecan and vincristine combination is effective against advanced bilateral intraocular retinoblastoma and has manageable toxicity*. *Cancer* 2012;118:5663–70.

RAAB SS, et al. *Clinical impact and frequency of anatomic pathology errors in cancer diagnoses*. *Cancer* 2005;104(10): 2205-13.

RAMASUBRAMANIAN A, et al. *Incidence of pineal gland cyst and pineoblastoma in children with retinoblastoma during the chemoreduction era*. *Am J Ophthalmol* 2013;156:825–9.

REESE AB; ELLSWORTH RM. *The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy*. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1963;67:164–72.

RIHANI R, et al. *Secondary hematopoietic malignancies in survivors of childhood cancer*. *Cancer* 2010;116:4385-4394.

RICHTER S, et al. *Sensitive and efficient detection of RB1 gene mutations enhances care for families with retinoblastoma*. *Am J Hum Genet* 2003;72:253–69.

RODRIGUEZ-GALINDO C, et al. *Retinoblastoma: current treatment and future perspectives*. *Curr Treat Options Neurol* 2007;9:294–307.

RODRIGUEZ-GALINDO C; ORBACH DB; VanderVeen D. *Retinoblastoma*; *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):201-23.

ROSS G, et al. *The development of young children with retinoblastoma*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:80–3.

SASTRE X, et al. *Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma*. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(8):1199-1202.

SCHAIQUEVICH P, et al. *Pharmacokinetic analysis of melphalan after superselective ophthalmic artery infusion in preclinical models and retinoblastoma patients*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:4205–12).

SCHAIQUEVICH P, et al. *Intra-arterial chemotherapy is more effective than sequential periocular and intravenous chemotherapy as salvage treatment for relapsed retinoblastoma*. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:766–70.

SCHVARTZMAN E, et al. *Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma*. *J Clin Oncol* 1996; 14:1532–6.

SELISTRE SGA, et al. *Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in southern Brazil*. *BMC Pediatrics* 2016;16: 48; 2-9.

SCOTT IU, et al. *External beam radiotherapy in retinoblastoma:tumor control and comparison of 2 techniques*. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:766–70.

SHIELDS CL, et al. *Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors*. *Br J Ophthalmol* 1993;77(9):544-548.

SHIELDS CL, et al. *Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors*. *Cancer* 1994;73(3):692-698.

SHIELDS CL, et al. *Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma*. *Ophthalmology* 1997; 104:2101–11.

SHIELDS CL, et al. *Thermotherapy for retinoblastoma*. *Arch Ophthalmol* 1999;117: 885–93.

SHIELDS CL; SHIELDS JA. *Recent developments in the management of retinoblastoma*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999;36:8–18.

SHIELDS CL, et al. *Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation*. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:657–64.

SHIELDS CL, et al. *Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma*. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:460–4.

SHIELDS CL, et al. *The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success*. *Ophthalmology* 2006; 113:2276–80.

SHIELDS CL, et al. *Chemoreduction for group E retinoblastoma: comparison of chemoreduction alone versus chemoreduction plus low-dose external radiotherapy in 76 eyes*. *Ophthalmology* 2009; 116:544–51. e1.

SHIELDS CL, et al. *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report no. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds*. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:1399–406.

SHIELDS CL, et al. *Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results*. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:319–25.

SHIELDS JA, et al. *The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma*. Am J Ophthalmol 1989; 108:260–4.

SHIELDS JA; SHIELDS CL; DE POTTER P. *Photocoagulation of retinoblastoma*. Int Ophthalmol Clin 1993; 33:95–9.

STILLER CA; PARKIN DM. *Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer*. Br Med Bull 1996; 52:682–703.

SINFIELD RL, et al. *Spectrum and presentation of pediatric malignancies in the HIV era: experience from Blantyre, Malawi, 1998–2003*. Pediatr Blood Cancer 2007;48(5):515-520.

SITORUS RS, et al. *The effect of therapy refusal against medical advice in retinoblastoma patients in a setting where treatment delays are common*. Ophthalmic Genet 2009; 30:31–36.

SPINETTA JJ, et al. *Refusal, non-compliance, and abandonment of treatment in children and adolescents with cancer: A report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology*. Med Pediatr Oncol. 2002;38(2):114–117.

SONG KD, et al. *Can preoperative MR imaging predict optic nerve invasion of retinoblastoma?* Eur J Radiol 2012; 81:4041–5.

SULLIVAN EM, et al. *Pathologic risk-based adjuvant chemotherapy for unilateral retinoblastoma following enucleation*. J Pediatric Hematol Oncol 2014;36(6):e335-40.

SULTAN I, et al. *Enucleation for retinoblastoma: The experience of a single center in Jordan*. Int Ophthalmol 2010;30: 407–414.

SUZUKI S, et al. *Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis*. Ophthalmology 2011; 118:2081–7.

The World Bank: Data by Country: Countries and Economies. <http://data.worldbank.org/country-> acesso em 29 de junho de 2017.

TERRY J, et al. *Immunohistochemical expression of CRX in extracranial malignant small round cell tumors*. Am J Surg Pathol 2012;36:1165–9.

TURAKA K, et al. *Second malignant neoplasm following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma*. Ped Blood Cancer 2012: 59(1)121-5.

USITALO MS, et al. *Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination*. Arch Ophthalmol 2001;119:41–8.

WELLER D, et al. *The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis*. Br J Cancer 2012;106(7): 1262-7.

WHITE L. *Chemotherapy in retinoblastoma: current status and future directions*. Am J Pediatr Hematol Oncol 1991;13(2):189-201.

WILSON MW, et al. *Lack of correlation between the histologic and magnetic resonance imaging results of optic nerve involvement in eyes primarily enucleated for retinoblastoma*. Ophthalmology 2009;116:1558–63.

WILSON MW. *Treatment of intraocular retinoblastoma*. In: Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, editors. Retinoblastoma. New York (NY): Springer; 2010. p. 91–9.

WRIGHT KD, et al. *Successful treatment of early detected trilateral retinoblastoma using standard infant brain tumor therapy*. Pediatr Blood Cancer 2010;55:570–2.

VENKATRAMANI R; JUBRAN RF. *Retinoblastoma: Intravenous Chemotherapy* In: Singh A, Damato B, Pe'er J, Murphree AL, Perry JD., editor. Essentials of Ophthalmic Oncology. Thorofare: SLACK Incorporated; 2009. p 225-228.

VUJANIC GM, et al. *Central pathology review in multicenter trials and studies: lessons from the nephroblastoma trials*. Cancer 2009;115(9)1977-83.

YOUNG JL, et al. *Retinoblastoma*. SEER Monograph. 1999:73–78.

ZELTER M, et al. *A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients*. Cancer 1991;68(8):1685-1690.

9. ANEXOS

ANEXO I

CLASSIFICAÇÃO *Reese-Ellsworth* – R-E

Classificação de Reese-Ellsworth

Grupo I

- a) Tumor solitário < 4 DD atrás do equador
- b) Tumores múltiplos, nenhum > 4 DD, todos atrás do equador

Grupo II

- a) Tumor solitário, de 4 a 10 DD em tamanho, atrás do equador
- b) Tumores múltiplos de 4 a 10 DD em tamanho, atrás do equador

Grupo III

- a) Qualquer lesão anterior ao equador
- b) Tumores solitários > 10 DD atrás do equador

Grupo IV

- a) Múltiplos tumores, alguns maiores que 10 DD
- b) Qualquer lesão se estendendo anteriormente a ora serrata

Grupo V

- a) Tumores envolvendo mais da metade da retina
- b) Sementes vítreas

DD = 1.5 mm

ANEXO II

ESTADIAMENTO - Classificação Internacional do Retinoblastoma Intraocular –
International Retinoblastoma Classification – IRC.

Retinoblastoma

Intra-ocular

Murphree (ABC)	Reese-Ellsworth
A	Ia – Ib – IIIa – IVb
B	Ia – Ib – IIa – IIb – IIIa – IIIb – IVa – IVb
C	IVa – IVb – Va - Vb
D	IVa – IVb – Va - Vb
E	IVa – IVb – Va - Vb

ANEXO III

Estadiamento Clínico-Patológico de Grabowski- Abramson (GRABOWSKI EF; ABRAMSON DH,1987)

Estadio I – Tumor intra-ocular

- a) tumor limitado à retina
- b) extensão prélaminar ao nervo óptico
- c) extensão uveal (coroidal)

Estadio II – Doença orbitária

- a) Órbita
 - a.1. células episclerais
 - a.2. massa tumoral
- b) Nervo óptico
 - b.1. nervo distal (margens de ressecção livres e meninges livres de doença.
 - b.2. tumor na linha de ressecção ou meninges comprometidas.

Estadio III – Metástases intracranianas

- a. Líquor positivo
- b. Massa em SNC
- c. Ambos

Estadio IV – Metástases hematogênicas

- a. Envolvimento de medula óssea
- b. Envolvimento ósseo focal com ou sem invasão de medula óssea

Observações: Pacientes com adenopatia metastática como único local de metástase não estão incluídos nessa classificação.

Pacientes com invasão do espaço perineural subaracnóide são classificados como portadores de tumores estadio IIb.

ANEXO IV

ESTADIAMENTO *Joint Commission for Cancer – AJCC*

ESTADIAMENTO TNM

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA (cTNM)

DEFINIÇÃO DE TUMOR PRIMÁRIO (cT): cada olho é classificado com os critérios clínicos do tumor primário e, a categoria clínica (cT) do paciente está baseada no olho mais avançado.

- cTX: sem evidência conhecida de tumor intraocular.
- cT0: sem evidência de tumor intraocular.
- cT1: tumor (es) intraocular (es) com líquido subretiniano igual ou menor que 5 mm desde a base de qualquer tumor.
 - cT1a: tumores de 3 mm ou menores e a mais que 1.5 mm da papila ou da macula.
 - cT1b: tumores com mais de 3 mm ou mais próximos que 1.5 mm da papila ou da macula.
- cT2: tumor (es) intraocular (es) com descolamento de retina, sementes vítreas ou sementes subretinianas.
 - cT2a: líquido subretiniano maior que 5 mm desde a base de qualquer tumor.
 - cT2b: sementes vítreas e/ou sementes subretinianas.
- cT3: tumor (es) intraocular (es) avançado (s).
 - cT3a: ptisis ou pre-ptisis bulbi.
 - cT3b: invasão tumoral da coroide, pars plana, corpo ciliar, cristalino, zônula, íris ou câmara anterior.
 - cT3c: aumento da pressão intraocular com neovascularização e/ou buftalmia.
 - cT3d: hifema e/ou hemorragia vítrea maciça.
 - cT3e: celulite orbitária asséptica.
- cT4: tumor (es) extraocular (es) que compromete (m) a órbita incluindo o nervo óptico.
 - cT4a: evidência radiológica de comprometimento do nervo óptico retrobulbar ou espessamento do nervo óptico ou comprometimento dos tecidos orbitários.
 - cT4b: tumor extraocular clinicamente evidente com proptose e/ou tumor orbitário.

DEFINIÇÃO DE GÂNGLIO LINFÁTICO REGIONAL (cN)

- cNX: os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados.
- cN0: sin comprometimento de ganglio linfático regional

- **cN1:** evidência de comprometimento de gânglio linfático pré-auricular, submandibular e cervical.

DEFINIÇÃO DE METASTASES À DISTÂNCIA (M)

- **cM0:** sem sinais ou sintomas de metástases intracranianas ou à distância.

- **cM1:** metástasis a distancia sin confirmação microscópica.

cM1a: tumor (es) que compromete (m) qualquer sítio à distância (Exemplo: osso, medula óssea, fígado) pela clínica ou estudos de imagens.

cM1b: tumor que compromete o SNC por estudos de imagens (o Retinoblastoma trilateral não está incluído)

- **pM1:** metástase à distância com confirmação microscópica.

pM1a: evidência anatomo-patológica de tumor em qualquer sítio distante (Exemplo: medula óssea, fígado ou outros).

pM1b: evidencia anatomo-patologica de tumor en LCR ou parênquima cerebral.

CLASIFICACIÓN ANATOMO-PATOLOGICA (pTNM)

DEFINIÇÃO DE TUMOR PRIMÁRIO (pT)

- **pTX:** sem evidência conhecida de tumor intraocular.

- **pT0:** sem evidência de tumor intraocular.

- **pT1:** tumor (es) intraocular (es) sem nenhum tipo de invasão local, invasão focal da coróide, ou pré ou intralaminar do nervo óptico.

- **pT2:** tumor (es) intraocular (es) com invasão local.

pT2a: invasão da coróide focal concomitante com comprometimento pre ou intralaminar do nervo óptico.

pT2b: invasão tumoral do estroma da íris e/ou da malha trabecular e/ou do canal de Schlemm.

- **pT3:** tumor (es) intraocular (es) com comprometimento local significativo.

pT3a: invasão de coróides maciça (maior que 3 mm no maior diâmetro, ou focos múltiplos de invasão coróidea focal que somem mais de 3 mm, ou qualquer comprometimento da coróides em toda a sua espessura).

pT3b: invasão pós laminar do nervo óptico sem comprometimento do coto.

pT3c: qualquer comprometimento parcial de esclera na sua espessura que envolva os dois terços internos da mesma.

pT3d: invasão completa da espessura da esclera que envolve o terço externo da mesma e/ou das veias emissárias.

- **pT4:** evidência de tumor extraocular: tumor no coto do nervo óptico, tumor nos espaços meníngeos em volta do nervo óptico, invasão de toda a espessura da esclera com invasão da episcclera, tecido adiposo adjacente, músculos extraoculares, osso, conjuntivas ou párpados.

DEFINICI DE GANGLIO LINFATICO REGIONAL (pN)

- **pNX:** o comprometimento dos gânglios linfáticos regionais não pode ser avaliado.
- **pN0:** sem comprometimento de gânglio linfático regional.
- **pN1:** comprometimento de gânglio linfático regional.

DEFINICION DE METASTASIS A DISTANCIA (M)

- **cM0:** sem sinais ou sintomas de metástase intracraniana ou à distância.
- **cM1:** metastasis à distância sem confirmação microscópica.
 - cM1a: tumor (es) que compromete (m) qualquer sítio à distância (Exemplo: hueso, medula ósea, fígado) pela clínica ou estudos de imagens.
 - cM1b: tumor que compromete o SNC por estudos de imagens (Retinoblastoma trilateral não está incluído)
- **pM1:** metástase à distância com confirmação microscópica.
 - pM1a: evidencia anatomo-patológica de tumor en qualquer sítio à distância (Exemplo: medula ósea, fígado ou outros).
 - pM1b: evidência anatomo-patológica de tumor no LCR ou parênquima cerebral.

DEFINIÇÃO DO RISCO HEREDITARIO (H)

- **HX:** evidência desconhecida ou insuficiente de mutação constitucional do gene RB1.
- **H0:** alelos normais no gene RB1 realizados no sangue por métodos de alta sensibilidade.
- **H1:** retinoblastoma bilateral, retinoblastoma com tumor neuroectodérmico primitivo intracraniano (retinoblastoma trilateral), paciente con história familiar de retinoblastoma ou definição molecular por mutação constitucional no gen Rb1.

GRAUS HISTOLÓGICOS

- GX:** o grau histológico não pode ser avaliado.
- **G1:** tumor com áreas de retinoma (fleurettes ou diferenciação neuronal).

- **G2:** tumor com muitas rosetas (*Flexner-Wintersteiner* ou *Homer-Wright*).
- **G3:** tumor com rosetas ocasionais (*Flexner-Wintersteiner* ou *Homer-Wright*).
- **G4:** tumor com células pobremente diferenciadas, sem rosetas e/ou com áreas extensas de anaplasia (mais da metade do tumor).

ESTADIOS CLÍNICOS (cTNM)

cT	N	M	H	ESTADIO
cT1, cT2, cT3	cN0	cM0	Qualquer H	I
cT4a	cN0	cM0	Qualquer H	II
cT4b	cN0	cM0	Qualquer H	III
Qualquer cT	cN1	cM0	Qualquer H	III
Qualquer cT	Qualquer N	cM1 ou pM1	Qualquer H	IV

ESTADIOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

pT	N	M	H	ESTADIO
pT1, pT2, pT3	pN0	cM0	Qualquer H	I
pT4	pN0	cM0	Qualquier H	II
Qualquer pT	pN1	cM0	Qualquer H	III
Qualquer pT	Qualquer N	cM1 ou pM1	Qualquer H	IV

ANEXO V

ESTADIAMENTO - *International International Retinoblastoma Staging System - IRSS*

N0: Nervo óptico livre

N1: Invasão intra ou pré-laminar

N2: Invasão pós-laminar com margem do coto livre

N3: Margem do coto comprometido ou invasão subaracnoidéa

NX: Desconhecido

C0: Coróide livre

C1: Coróide com infiltração não maciça

C2: Coróide com infiltração maciça

S0: Sem envolvimento da esclera

S1: Extensão microscópica da esclera

S2 : Extensão microscópica da órbita

ANEXO VI JUSTIFICATIVA DE AUSÊNCIA DE TCLE MODELO 1

Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Referência: Estudo retrospectivo das características sociodemográficas, clínicas, histológicas, radiológicas, moleculares, terapêuticas e fatores prognósticos de pacientes com retinoblastoma no Instituto Nacional de Câncer de 1980 a 2016.

Pesquisador Responsável: Sima Esther Ferman

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA):

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado Estudo retrospectivo das características sociodemográficas, clínicas, histológicas, radiológicas, moleculares, terapêuticas e fatores prognósticos de pacientes com retinoblastoma no Instituto Nacional de Câncer de 1980 a 2016 proposto por Sima Esther Ferman.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: **i)** por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; **ii)** porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; **iii)** porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e **iv)** porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Rio de Janeiro, 04 de abril de 2016

Sima Esther Ferman
CRM 5228488-6

