

JOSÉ RICARDO COSTA

**RETINOBLASTOMA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E
EVOLUÇÃO EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA DE ALTA
COMPLEXIDADE INTEGRADOS.**

Tese apresentada ao Curso de Pós Graduação multidisciplinar em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, convênio Rede Centro-Oeste - UNB/UFG/UFMS, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde. Área de concentração em Oftalmologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ávila

Goiânia, 2006

Catálogo na Fonte - Biblioteca das Faculdades Alfa

C837r Costa, José Ricardo.

Retinoblastoma : diagnóstico, tratamento e evolução em dois centros de referência de alta complexidade integrados / José Ricardo Costa. - Goiânia, 2004.
78f...il.;30cm.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina, Curso de Pós-Graduação Multidisciplinar em Ciências da Saúde, 2006.
"Orientador: Prof. Dr. Marcus Ávila".
Bibliografia: 65-71

1. Retinoblastoma - Diagnóstico e tratamento. 2. Tumores oculares - Tratamento. Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás. II. Hospital Araújo Jorge. III. Título.

CDU:617.7-006(817.3)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

CONVÊNIO REDE CENTRO-OESTE - UNB/UFG/UFMS

Chefe do Serviço de Oftalmologia do CEROF/UFG: Prof. Dr. Marcos Ávila

Coordenador do Curso de Pós-graduação da UFG: Prof. Dr. Celmo Celeno Porto

Coordenador do Curso de Pós-graduação em Ciências

da Saúde - PGCS/FS/UnB: Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra Tomaz

JOSÉ RICARDO COSTA

**RETINOBLASTOMA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E
EVOLUÇÃO EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA DE ALTA
COMPLEXIDADE INTEGRADOS.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Ciências da Saúde, área de concentração em Oftalmologia, no Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás e avaliada pela seguinte banca examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ávila

Área: Oftalmologia - UFG - Centro de Referência em Oftalmologia (CEROF)

Prof. Dr. João Alberto Holanda de Freitas

Área: Oftalmologia - PUC SP - Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

Prof. Dra. Zélia M. S. Corrêa

Área: Oncologia em Oftalmologia - Universidade de Cincinnati, USA

Prof. Dra. Maria Alves Barbosa

Área: Enfermagem - UFG - Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos

Área: Oftalmologia - UnB - Universidade de Brasília

Esta publicação é um tributo aos serviços de oncologia pediátrica do Hospital Araújo Jorge e do Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás que, em louvável ação integrada, atuam no diagnóstico e tratamento de crianças portadoras de retinoblastoma, na tentativa de manter suas vidas e devolver-lhes a visão.

*Às minhas filhas Isadora e Catarina,
inspiração e razão do meu viver.*

*À minha esposa Liliani, presente, mesmo
nos momentos mais difíceis.*

*Aos meus pais, José Domingos Costa e
Sílvia R. Lacativa Costa, exemplos de amor
e de vida.*

*Ao Professor Doutor Marcos P. Ávila,
mestre, amigo e fonte de estímulo.*

*Ao Departamento de Oncopediatria do
Hospital Araújo Jorge, pessoas notáveis
com espírito humanístico.*

Agradecimentos

À Doutora Patrícia Carneiro de Brito, Oncopediatra do Hospital Araújo Jorge por sua ajuda incansável e interesse em tornar cada vez melhor o tratamento de seus pacientes.

À Professora Doutora Clélia Maria Erwenne, por despertar em mim o interesse pela Oncologia Ocular.

À Doutora Zélia Maria S. Corrêa sempre atenciosa, dedicando seu tempo e paciência, tão importantes na construção deste estudo. Agradecimento especial às fotos cedidas.

Sra. Clarice Reis, técnica em fotografia ocular do CBCO (Centro Brasileiro de cirurgia de Olhos), por suas horas dedicadas na realização das retinografias deste estudo. A documentação fotográfica aqui apresentada reflete a alta qualificação profissional, dedicação e seu carinho na difícil realização deste exame em crianças

Ao Doutor Arnaldo Cialdini, pela sua amizade e inestimável experiência na ultra-sonografia ocular e ajuda na discussão dos casos mais difíceis.

Aos Doutores Durval Carvalho, Edson Gereissate, Francisco Eduardo Lima, Henrique Celso Rocha, José Beniz Neto, Vicente Carvalho, pela experiência profissional adquirida durante nosso convívio no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos, CBCO.

Aos Doutores Alexandre Taleb, David Isaac, Érika Freitas, Humberto Silva, Lívia Souza, membros da equipe de Retina e Vítreo do CEROF/UFG.

Aos Doutores(as): César Bariane, Elecy M. Oliveira, Loretta S. Campos Oliveira, Rejane Nakano, Rosemary G. Crocetti e Alexandre Meneguine, Antonio Paulo M. Gontijo, José Carlos de Oliveira, Márcio R. Barbosa Silva, membros das equipes de Oncopediatria e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Araújo Jorge,

sempre dispostos a proporcionar o melhor atendimento possível às crianças e colaborar com nosso estudo.

Ao Doutor Jean Teixeira de Paiva, do departamento de Radiologia do Hospital Araújo Jorge, pela colaboração no tratamento das crianças com retinoblastoma.

Aos Doutores Diogo Clemente e Roberto Murilo Limongi, cirurgiões plásticos oculares de grande competência que se dedicaram ao máximo na obtenção da segurança e melhor resultado estético nos casos de enucleação deste estudo, além de sua amizade e orientação.

Ao Doutor Leopoldo Magacho por sua colaboração nos dados estatísticos, tabelas e gráficos.

À Professora Josete de Parada na editoração e correção da tese.

Ao Doutor Antônio Sagawa, residente do CEROF, que tanto ajudou na organização dos prontuários e compilação dos dados científicos.

A todas as famílias, em especial, às mães de crianças portadoras do retinoblastoma, que aliando o amor à garra, abandonam sua vida pessoal, e dedicam-se integralmente à árdua tarefa de acompanhar o tratamento de seus filhos.

Expediente

Autor: José Ricardo Costa

Título da Tese: Retinoblastoma: Diagnóstico, Tratamento e evolução em dois Centros de Referência de alta complexidade integrados.

Nome do Curso: Programa de Pós Graduação multidisciplinar em Ciências da Saúde. Rede Centro-Oeste, Convênio UnB/UFG/UFMS.

Data da Defesa: 05 de dezembro de 2006

Nome do Orientador: Prof. Dr. Marcos P. Ávila.

Palavras chave em português: Retinoblastoma, tumor, retinoblastoma e centro oeste.

Palavras chave em inglês: retinoblastoma, retinoblastoma treatment, retinoblastoma outcome.

Número de páginas da tese: 72 páginas.

DEDICATÓRIAVI
AGRADECIMENTOS.VII
ILUSTRAÇÕES.XI
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.	XIII
RESUMO.01
1INTRODUÇÃO.03
2 OBJETIVOS.06
3 REVISÃO DA LITERATURA07
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	
4.1 Tipologia e Local do Estudo.24
4.2 População do estudo e amostra.24
4.3 Aspectos Éticos.25
4.4 Procedimentos Adotados.26
4.5 Análise Estatística.31
4 RESULTADOS.32
5 DISCUSSÃO.44
6 CONCLUSÕES.52
7 ANEXOS	
A. Protocolo usado para coleta dos dados dos pacientes estudados.54
B. Técnica usada para arquivo de imagens.54
C. Protocolos de quimioterapia.56
D. Técnica de Enucleação.58
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.60
SUMMARY.66

Figura 1 - Tomografia de crânio evidenciando um pinealoblastoma.09
Figura 2 - Rosetas de Flexner-Winterstiener.15
Figura 3 - Floretes.15
Figura 4 - Retinblastoma provocando proptose.16
Figura 5 - Corte histológico evidenciando a invasão do nervo óptico.17
Figura 6 - Diagrama demonstrando o risco de pacientes germinais sobreviventes desenvolverem segundo tumores.18
Figura 7 - Retinoma em periferia média nasal.25
Figura 8 - US ocular de um Rb ocupando metade da cavidade vítrea.29
Figura 9 - Corte histológico macroscópico do Retinoblastoma.29
Figura 10-Retinoblastoma inicial.35
Figura 11 - Retinoblastoma inicial tratado.35
Figura 12-Següência de tratamento do Retinoblastoma.36
Figura 13-Retinoblastoma com descolamento exsudativo edilatação venosa.36
Figura 14- Figura 14 após o tratamento.36
Figura 15-Tratamento de Rb periférico com sementes vítreas.37
Figura 16-Tratamento (final) de Rb periférico com sementes vítreas.37
Figura 17-Tratamento de Rb no equador com mácula livre.37
Figura 18-Tratamento de Rb periférico com mácula livre.38
Figura 19-Tratamento de Rb macular.38
Figura 20- Tomografia de crânio com recidiva do Rb na órbita.40
Figura 21 -Tomografia de crânio (figura 20) após o tratamento.40
Quadro 1 -Classificação de Reese-Ellsworth para Retinoblastoma.11
Quadro 2-Classificação de KHELFAOUI et al. para Retinoblastoma.12
Quadro 3-Resumo dos casos do Grupo 1.34
Quadro 4-Resumo dos casos do Grupo 2.41

Ilustrações

Quadro 5-Resumo dos casos do Grupo 3.	42
Tabela 1 -Distribuição da população segundo a procedência.	32
Tabela 2-Distribuição dos olhos com Rb segundo o estadiamento da doença.	33
Gráfico 1 -Curvade Kaplan-Meier.	43

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

CEROF	Centro de Referência em Oftalmologia da UFG
HAI	Hospital Araújo Jorge
UFG	Universidade Federal de Goiás
CBCO	Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos
Rb	Retinoblastoma
EUA	Estados Unidos da América
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
RE	Reese-Ellsworth
US	ultra-sonografia
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
dp	diâmetro papilar
DP	Desvio padrão
TC	Tomografia de crânio e órbita
±	mais ou menos
%	porcentagem
%	corr porcentagem corrigida para parte da amostra
mm	Milímetros
f	freqüência
n.	Número
nm	nanometros
mw	miliwatts
P.	Página
s/c	sem comprometimento
>	maior que
	maior ou igual
<	menor que
	menor ou igual
α	significância

Objetivos: Descrever a apresentação, o tratamento e a evolução dos casos de retinoblastoma atendidos de maneira integrada em dois hospitais de referência entre junho de 1998 e agosto de 2006, avaliar a sobrevida e acuidade visual nos pacientes submetidos ao protocolo de tratamento, oferecer subsídios a políticas públicas para crianças portadoras de retinoblastoma. **Pacientes e Métodos:** Foram avaliados todos os pacientes portadores de retinoblastoma atendidos em dois hospitais de referência de alta complexidade na região Centro-Oeste (Goiânia) do Brasil. Subdividiram-se os pacientes em grupos estratificados segundo o estadiamento do tumor (Reese-Elsworth) no momento do diagnóstico. O tratamento incluiu enucleação, quimioterapia sistêmica, radioterapia, crioterapia e laser, segundo as condições individuais e recomendações da literatura especializada. Os dados foram compilados em protocolo e computados em tabelas do programa Microsoft Excell para posterior análise estatística (SPSS, Windows). **Resultados:** Foram acompanhadas 46 crianças com diagnóstico de retinoblastoma (54,3% do sexo masculino) durante um período médio de 38,7 meses. Trinta e um casos (67,4%) apresentaram comprometimento unilateral, sendo um deles unilateral multifocal, e 32,6% comprometimento bilateral. A leucocoria foi a queixa apresentada por 91 % dos pacientes avaliados. Registraram-se cinco casos de doença extra-ocular, quatro dos quais com comprometimento unilateral. Dentre os 41 casos de comprometimento intra-ocular foram estadiados 55 olhos, evidenciando-se 51% no estágio Va, 38,2% em Vb, 3,6% em estágio III b, e 1,8% dos casos se distribuíram nos estádios IV b, III a, II b, I b. Foi possível preservar a visão em dez olhos com retinoblastoma. Três casos apresentaram visão de 20/20 (tumores fora da mácula). Os casos com tumores maculares apresentaram acuidade visual entre 20/40 e conta dedos. Constatou-se a ocorrência de nove óbitos durante o período do estudo. **Conclusões:** Os dados sugerem que o diagnóstico tem sido feito tardiamente em Goiás

Resumo

(idade e estádios avançados), o que responde pelo insucesso parcial do tratamento. Evidencia-se a necessidade de ações educativas para o diagnóstico e tratamento mais precoce.

Dentre os tumores oculares malignos que acometem o ser humano durante a infância destaca-se o retinoblastoma (Rb), que se manifesta desde o nascimento até os cinco anos de idade, principalmente. Tem evolução rápida e na maioria das vezes leva ao óbito, se não tratado. Em todo o mundo, estima-se que sua incidência varie de um caso entre 14.000 e 34.000 nascidos vivos por ano, surgindo em torno de 250 a 300 novos casos por ano nos Estados Unidos da América (MURPHREE, 2005). O sintoma mais comum é a leucocoria em 75% dos casos, seguido pelo estrabismo, sendo bilateral entre 30 a 40% dos casos (SHIELDS, 2004). O diagnóstico definitivo pode ser feito através da oftalmoscopia binocular indireta após midríase medicamentosa e de preferência sob narcosedação. A ultra-sonografia e a tomografia podem ser úteis como exames complementares, no diagnóstico diferencial. O quadro clínico depende do estágio da doença, tamanho e localização do tumor. A classificação mais utilizada é a de Reese-Ellsworth (RE) (1964), ainda que outras classificações venham sendo desenvolvidas para avaliação das novas possibilidades terapêuticas (GALLIE et al., 2003, SHIELDS et al., 2006).

Os últimos 15 anos têm registrado grandes avanços no tratamento do retinoblastoma. A tradicional radioterapia externa tem indicações cada vez mais restritas, dando lugar à quimioterapia sistêmica para redução do volume tumoral que quando associada a tratamentos locais, permite muitas vezes, a preservação do olho e da visão. Em países desenvolvidos o índice de sobrevivência está próximo aos 100% e são raros os casos que chegam na primeira consulta com retinoblastoma metastático. Novos protocolos vêm sendo estudados para o uso de quimioterapia local (ocular/subtenoniana), diminuindo os riscos e efeitos sistêmicos dos quimioterápicos (ABRAMSON.2004).

Sabe-se, entretanto, que é outra a realidade nos países mais pobres. Embora o

1 Introdução

Rb responde por cerca de 3% das neoplasias malignas infantis nos países desenvolvidos, há evidências de que, nos países em desenvolvimento da América Latina, África e Índia, este tumor ocorra em maior frequência (MURPHREE, 2005). Acredita-se que fatores externos como o HPV, possam aumentar a incidência dos casos unilaterais esporádicos (ORJUELA et al., 2000). No Brasil, em uma análise de 319 pacientes com Rb, ANTONELLI et al. (2003) mostraram a evolução do tratamento do Rb, suas implicações na sobrevida global e na preservação da visão. Não existia, até 1998, nenhum estudo sobre o retinoblastoma na região Centro-Oeste brasileira. Dos 286 casos notificados ao Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (1988 a 1996), apenas sete crianças (2,7%) tinham diagnóstico de Rb (CURADO et al., 2000). Os casos de Rb eram, em sua maioria, enucleados por oftalmologistas generalistas sem maior experiência em oncologia e encaminhados ao serviço de oncopediatria para seguimento e tratamento quimioterápico adicional, na tentativa de salvar a vida destas crianças. Relatos pessoais destes médicos apontavam estadiamentos avançados (comunicação pessoal), muitas vezes já com a presença de doença extra-ocular. A quimioterapia sistêmica era destinada a casos extra-oculares, e tratamentos paliativos.

No início de 1998, quando as publicações apontavam bons resultados com a realização da quimiorredução associada ao tratamento local, o CEROF, ao tratar dois casos de retinoblastoma bilateral, iniciou um trabalho conjunto com a equipe de Oncopediatria do Hospital Araújo Jorge, para introduzir, no Centro-Oeste, a quimiorredução como tratamento auxiliar. Apoiado pelo Ministério da Saúde (aquisição de equipamentos) criou-se um protocolo de diagnóstico, estadiamento, tratamento e acompanhamento de pacientes portadores de Retinoblastoma. O projeto pretendeu desenhar o perfil dos pacientes portadores de retinoblastoma que buscavam aqueles serviços e registrar a sua evolução a partir de diferentes esquemas terapêuticos.

Neste estudo, resultado do esforço conjunto dos pesquisadores de dois Centros

1 Introdução

integrados, inédito no País, tinha como objetivo principal, auxiliar no desenvolvimento da padronização de conduta no retinoblastoma na região. Como objetivo secundário tal avaliação visava a identificação de aspectos epidemiológicos da doença ainda não descritos para a região centro-oeste, apoiando políticas de saúde pública que ampliem a utilização de recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis com a evolução tecnológica.

2 Objetivos

O presente estudo apresenta os seguintes objetivos:

- Descrever as formas de apresentação, o tratamento e a evolução dos casos de retinoblastoma em dois serviços de referência de tratamento de alta complexidade em trabalho integrado.
- Avaliar a sobrevida dos pacientes com retinoblastoma após o protocolo de tratamento instituído.
- Avaliar a função visual dos olhos com retinoblastoma macular e extra-macular após o protocolo de tratamento conservador.
- Oferecer subsídios à formulação de políticas públicas para o acompanhamento de crianças portadoras de retinoblastoma.

3 Revisão da Literatura

O retinoblastoma (Rb) é o tumor maligno intra-ocular mais freqüente na infância, correspondendo a 2 a 4 % dos tumores malignos pediátricos (ANTONELI, 2003). Não apresenta predileção por sexo, raça ou diferença de acometimento entre o olho direito e o esquerdo (ABRAMSON, 2004). Estudos recentes mostram incidência menor que 1/20.000 nos EUA. A partir de 1970 sua prevalência tem ficado em torno de 11 casos novos por milhão de crianças menores de cinco anos de idade (TAMBOLI et al., 1990), o que se equívale a uma incidência de 1 /18.000 nascidos vivos (DEVESSA, 1975). SEREGARD et al., (2004) em um estudo de coorte entre 1958 e 1998 publicaram uma incidência média de 11.8 e 11.2 casos novos por milhão de crianças menores de cinco anos de idade na Suécia e Finlândia respectivamente. Estudos da Nova Zelândia e Suécia, ambos retirados de registros nacionais, assim como estudos regionais na Austrália, mostram taxas de incidência variando entre 1/17.000 para 1/18.000 nascimentos (MURPHREE, 2005). No Chile a incidência do Rb é de 1/18.750 e de acordo com o programa nacional de câncer infantil a prevalência é de 4,7%.

Em São Paulo, Brasil, MIRRA et al. (2004) referem uma incidência de Rb de 8,7/1 milhão de meninos e 8,1/1 milhão de meninas (1969 a 1997/98). RODRIGUES et al. (2004) observaram nos registros do Hospital do Câncer em São Paulo, Brasil, que o Rb representa 11,1% das neoplasias malignas pediátricas tratadas entre 1988 e 1994, sendo o segundo tumor sólido mais freqüente e a terceira neoplasia mais freqüente entre os pacientes admitidos no departamento de pediatria daquele hospital.

A doença resulta de uma perda ou mutação dos dois alelos do gene do retinoblastoma (rbl), primeiro gene supressor identificado, localizado no cromossomo 13q 14. A apresentação é multifocal em um terço dos casos, ou unifocal em dois terços dos casos. Os multifocais, em geral bilaterais, podendo ainda ser unilaterais com múltiplos focos tumorais, são considerados genéticos germinais e hereditários. Os

3 Revisão da Literatura

unifocais, obrigatoriamente unilaterais, são ditos somáticos não germinais e esporádicos. Nos casos não germinais os dois alelos são inativados somaticamente em uma única célula retiniana progenitora em desenvolvimento. Os pacientes germinais carregam um alelo inativado do *rbl* em sua linha germinal, presente em todas as células do corpo, e depois sofrem a perda do segundo alelo somaticamente em uma ou várias células da retina. Em 85% dos casos, os retinoblastomas germinais apresentam alta penetrância e alta expressividade (ABRAMSON, 2004).

A presença de um tumor intracraniano na região da glândula pineal (exemplificado na figura 1) em associação com o retinoblastoma é conhecida como a forma trilateral da doença, acometendo somente crianças com a forma hereditária da doença. Com características histológicas idênticas ao meduloblastoma, sua ocorrência fica entre dois e 3%. É mais comum em crianças com menos de cinco anos de idade e fatal na maioria dos casos. Uma série de 440 pacientes, avaliados consecutivamente no Wills Eye Hospital (USA), mostrou que 13 tinham Rb trilateral (3%), em 11 casos o acometimento era bilateral, e quatro tinham história familiar positiva para Rb (MURPHREE.2005).

A elaboração de um banco de dados colhidos de famílias portadoras de Rb, e o melhor conhecimento dos mecanismos de herança deste tipo de câncer permitem o prognóstico da possibilidade de desenvolvimento de retinoblastoma na prole de determinadas famílias. Pais com histórico de retinoblastoma bilateral têm 45% de chance de ter uma criança afetada, (85 e 15% para as formas bi e unilateral, respectivamente). Se o antecedente paterno for unilateral a chance de seus filhos desenvolverem o tumor fica entre 7 e 15% (85% para a forma bi e 15% para a forma unilateral). ABRAMSON et ai. (2004) nos EUA, relataram o primeiro nascimento (pós-fertilização in vitro e terapia genética) de uma criança saudável, de um casal cujo pai tinha histórico de retinoblastoma germinal. Vinte embriões foram fertilizados pela

3 Revisão da Literatura

técnica padrão de fertilização in vitro, e depois biopsiados no estágio oito de evolução. Cinco embriões que não apresentavam a mutação familiar no rbl foram implantados, resultando no nascimento de uma criança única e saudável.

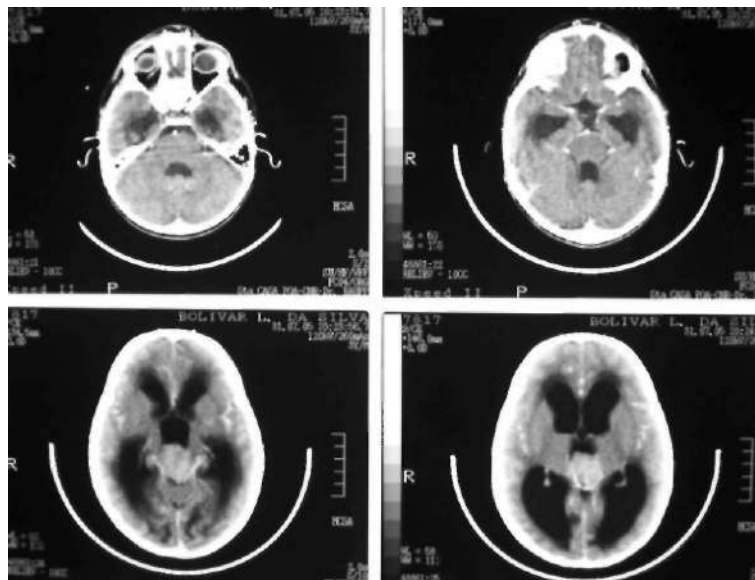


Figura 1:Tomografia de crânio evidenciando um pinealoblastoma (seta). Imagem gentilmente cedida pela Dra. Zélia M.S. Corrêa. Santa Casa de Porto Alegre, RS.

Nos últimos quatro anos nota-se uma diferença importante entre a incidência de tumores não hereditários unilaterais e tumores hereditários (bilaterais ou unilaterais com vários tumores). Enquanto no mundo todo a incidência dos tumores hereditários é relativamente constante e o retinoblastoma representa o sexto tumor sólido pediátrico, em países tropicais em desenvolvimento e regiões sub-tropicais do mundo como, África Central, sul da Ásia e América Central, sua incidência continua aumentando e o retinoblastoma é o primeiro ou segundo dos tumores sólidos da infância. Esta diferença é em grande parte devida ao aumento na incidência dos tumores unilaterais (MURPHREE et al.,2005).

Embora vários estudos contestem a influência de fatores externos na incidência deste tipo de câncer, a distribuição geográfica de tal incidência valida teorias como a de etiologia viral do Rb (HPV humano), de deficiências nutricionais durante a infância ou no

3 Revisão da Literatura

período gestacional. ORJUELA et ai. (2000) investigaram a presença do DNA oncogênico do papiloma vírus humano (HPV) em secções de tecidos tumorais do retinoblastoma de pacientes do México, usando reação de polimerase (PCR). O DNA do HPV tipo 16 foi detectado em 4 dos 39 tumores e o HPV tipo 18 foi encontrado em 11 (36%), o que parece mostrara influência viral na evolução clínica do Rb. Estudo feito em pacientes brasileiros (PALAZZI et ai., 2003) registrou a presença de DNA de HPV (tipos 16 e 35) em 12 de 43 espécimes de tumor (28%). Dificuldades sócio-culturais e econômicas da população aliadas ao conseqüente mais difícil acesso aos serviços especializados justificam a distribuição geográfica do problema, o atraso no diagnóstico e a ineficácia do tratamento.

ERWANNE & FRANCO (1989) demonstraram que o diagnóstico tardio e a idade avançada aumentam as chances da doença extra-ocular e a necessidade de tratamentos mais agressivos. ANTONELI et al (2003) ao comentarem a diminuição da incidência de casos extra-oculares (56,2% entre 1975 e 1985 e 21 % entre 1991 e 1995) atribuem-na a uma grande campanha educativa para médicos e não médicos, feita a partir de 1986. Registram, entretanto, que a quase totalidade (94,4%) dos casos intra-oculares se classificaram como Reese V

Quadro 1: Classificação de Reese-Ellsworth para Retinoblastoma

I-Muito favorável

- a) tumor solitário menor que 4 dp em tamanho, no equador ou posterior a ele
- b) múltiplos tumores, nenhum maior que 4 dp em tamanho, todos até ou atrás do equador

II-Favorável

- a) lesão solitária de 4 a 10 dp em tamanho, até ou posterior ao equador
- b) múltiplos tumores, de 4 a 10 dp em tamanho, atrás do equador

III-Duvidoso

- a) qualquer lesão anterior ao equador
- b) tumores solitários maior que 10 dp atrás do equador

IV-Desfavorável

- a) múltiplos tumores, alguns maiores do que 10 dp
- b) qualquer lesão que se estenda anteriormente a ora serrata

V- Muito desfavorável

- a) tumores maciços envolvendo mais da metade da retina
- b) sedimentação vítrea

A classificação do Rb é hoje um tema muito debatido entre os oftalmologistas e pediatras que se dedicam à oncologia ocular. A classificação de Reese-Ellsworth descrita na íntegra no quadro 1 vem sendo usada por muitos anos para descrever os tumores intra-oculares, embora tenha sido originalmente desenvolvida para avaliar o prognóstico de olhos tratados com radioterapia externa.

Têm sido propostas novas classificações que reflitam mais a história natural do Rb e indiquem a possibilidade de se salvar o globo ocular com a quimioterapia sistêmica associada aos tratamentos locais. Ressaltam-se a "ABC Classification" (GALLIE et al., 2003) e a "International Classification" (SHIELDS et al., 2006) A classificação de Grabowski é usada para dividir a doença em intra-ocular, orbitária, intracraniana e metástase hematogênica; também a CCSG Classification que utiliza os achados histológicos da esclera, nervo óptico, órbita, cérebro e líquido cefalorraquidiano e de metástases à distância. Outra classificação amplamente utilizada após a enucleação, é a de KHELFAOUI et al. (1996). Como pode ser observado no quadro 2, avalia a

3 Revisão da Literatura

presença da invasão tumoral nas túnicas oculares e no nervo óptico.

Quadro 2: Classificação histopatológica de KHELFAOUI et al para Retinoblastoma

Invasão de túnicas oculares

I - sem invasão de coróide

II - invasão de coróide (membrana de Bruch invadida com 1 a 3 focos de células tumorais)

III - invasão maciça de coróide (qualquer envolvimento maior que o focal)

IV - envolvimento de espessura parcial da esclera

V - extensão extra-escleral

Invasão do nervo óptico

I - sem envolvimento do nervo óptico

II - invasão sem ultrapassar a lâmina crivosa

III - invasão pós-lâmina crivosa sem acometer a margem cirúrgica

IV - margem cirúrgica comprometida e/ou células tumorais no espaço sub-aracnoídeo

Nos EUA, em centros especializados para o tratamento do Rb, o diagnóstico é geralmente realizado antes dos três anos de idade. Os casos multifocais são, na maioria das vezes, diagnosticados antes dos dois primeiros anos de vida, ocorrendo em 20 a 35% dos casos. Os casos unifocais têm apresentação mais tardia, e na maioria das vezes, são diagnosticados em estádios mais avançados. Nos EUA 90% de todos os casos de retinoblastoma são diagnosticados antes dos cinco anos de idade, porém casos tardios vêm sendo descritos com sete anos (LABIB, 1975, BINDER, 1974), 9 e 10 anos (BINDER, 1974), 11 anos, 12 anos (OHNISHI, 1982, SHETA, 1971, ZAKKA, 1983), e até em adultos (MIETZ, (1997), mais de 8 casos foram descritos em sua revisão). Uma das explicações para estes raríssimos eventos é a persistência de células embrionárias da retina, ou a malignização do retinoma ou retinocitoma (forma benigna do Rb), como descrito clinicamente por SINGH, em 2000 (um caso, em uma série de 17 casos com retinocitoma) e evidenciado histologicamente em um caso de transformação maligna em uma criança de sete anos com retinocitoma.

3 Revisão da Literatura

O sinal de apresentação mais comum em todo o mundo é um reflexo branco amarelado peculiar na pupila, a leucocoria; popularmente conhecida como "pupila de gato". Este sinal é observado principalmente pelos pais através de fotografias ou quando a luminosidade fica mais fraca, dilatando naturalmente a pupila (MURPHREE, 2005). Estudos realizados nos EUA, Reino Unido, Suíça e na Finlândia mencionaram a leucocoria como o sintoma mais freqüente do Rb, ocorrendo em aproximadamente 60% dos casos, seguido pelo estrabismo (25%) e sinais inflamatórios (6 a 10%) (ABRAMSON, 1998, TARKKANEN, 1971, BEDFORD, 1971, BALMER, 1983). Uma revisão de prontuários produzidos durante dez anos no Hospital do Câncer em São Paulo, mostrou que as crianças acometidas pelo Rb apresentaram como principais queixas a leucocoria (79%) o estrabismo (10,7%) e outras queixas nos 10,3% restantes (anorexia, apatia, atraso do desenvolvimento, cegueira, febre, hiperemia ocular, nistagmo e secreção ocular). Estiveram associadas outras manifestações como hiperemia conjuntival, cegueira e glaucoma. Em situações de evolução extra-ocular registrou-se a presença de massa orbitária com proptose e quando houve envolvimento do sistema nervoso central houve concorrência da cefaléia, vômitos, anorexia e irritabilidade (RODRIGUES et al., 2004).

O diagnóstico do Rb na maioria das vezes é clínico, através da oftalmoscopia indireta sob midríase realizada por um examinador experiente. Como propedêutica, a ultra-sonografia é um exame acessível e não invasivo que auxilia muito no diagnóstico. Massas com alta reflectividade bloqueando o som e causando uma sombra acústica atrás do tumor, é o achado mais comum, e que caracteriza a presença da calcificação. Quando não se detecta a calcificação na ultra-sonografia, o retinoblastoma não deve ser descartado. A tomografia de crânio e órbita é muito importante na confirmação da calcificação e também na avaliação da extensão do tumor pelo nervo óptico e cérebro. A ressonância nuclear magnética é superior para avaliar a extensão do tumor no nervo

3 Revisão da Literatura

óptico e cérebro, além de identificar melhor o retinoblastoma trilateral na glândula pineal, porém é pior para avaliara presença de calcificação (MURPHREE, 2005).

Até a década de 80 a rotina de exames na primeira avaliação de crianças com Rb incluía a punção da medula óssea, exame do liquor, ultra-sonografia abdômen, cintilografia óssea, para determinar o estadiamento, classificação e o tratamento mais adequado. Hoje, observa-se que quase sempre esses exames têm resultados normais, a menos que haja alguma evidência clínica ou de neuro imagem que o tumor seja extra-ocular, nessa situação, esses exames são indispensáveis (KARCIOGLU, 1997).

O diagnóstico diferencial pode ser difícil, SHIELDS (1991) observou que em 500 pacientes encaminhados consecutivamente por oftalmologistas e pediatras com suspeita de retinoblastoma, 212 (42%) apresentaram lesões que não foram confirmadas como tumor. As três causas mais comuns de pseudoretinoblastoma foram a persistência primária do vítreo hiperplásico (28%), Doença de Coat's (16%) e a toxoplasmose ocular presumida (16%). Catarata congênita e retinopatia da prematuridade foram menos confundidas com o Rb nessa série. Outras patologias menos comuns que podem dificultar o diagnóstico são: hemangiomas, Doença de Norrie, e dobras congênicas de retina.

As formas clínicas mais comuns do Retinoblastoma são a Endofítica, quando o crescimento do tumor é em direção ao vítreo, a Exofítica, quando é em direção ao espaço sub-retiniano, ou com características mistas. É um tumor globular branco amarelado, com vasodilatação retiniana ("*feeder vessels*"), usualmente bem circunscrito que cresce único ou múltiplo, em qualquer campo do fundus ocular. Pode estar associado a descolamentos exsudativos da retina, com ou sem a presença de sementes vítreas, grumos de células tumorais suspensas no gel vítreo ou sub-retinianas. A forma difusa é menos comum, muito peculiar por não formar uma massa tumoral e raramente apresentar calcificação, o que dificulta o diagnóstico. O tumor

3 Revisão da Literatura

crece difusamente se estendendo por toda a retina, dando-lhe uma aparência acinzentada, espessada e, às vezes com exsudatos na periferia.

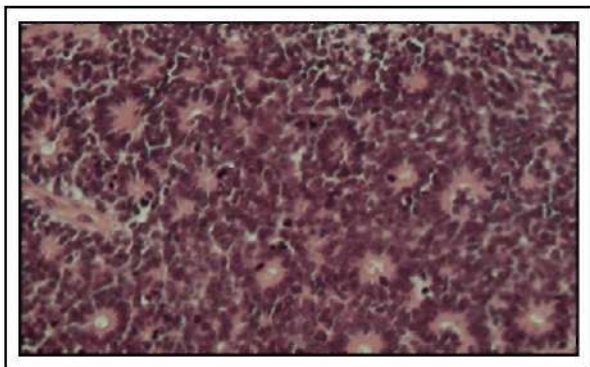


Figura 2: Rosetas de Flexner-Winterstiener. Imagem gentilmente cedida pela Dra. Zélia M.S. Corrêa. Santa Casa de Porto Alegre, RS.

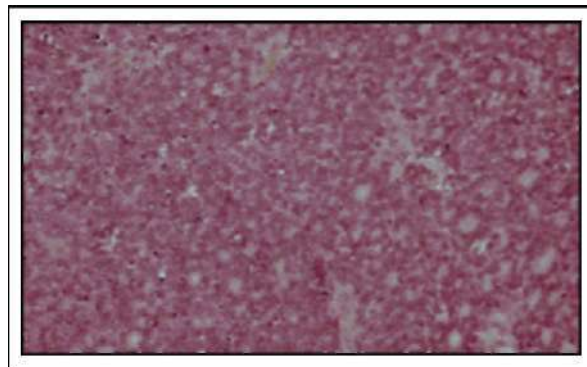


Figura 3: Floretes. Imagem gentilmente cedida pela Dra. Zélia M.S. Corrêa. Santa Casa de Porto Alegre, RS.

O vítreo freqüentemente é turvo e muitas vezes podem ocorrer nódulos na íris, câmara anterior e endotélio. O hifema é outro achado menos comum. Só foi descrito unilateralmente e seu prognóstico após a enucleação é bom (MURPHREE, 2005).

O retinoblastoma é composto por células de origem neuroblástica com núcleo grande e basofílico, formato e tamanho variável e numerosas figuras de mitose podem ser observadas. A formação de rosetas de FLEXNER & WINTERSTEINER, com lúmen central coberto por células cuboidais do tumor, com núcleos orientados basalmente, e de "floretes", agrupamento de células tu morais parecidos com uma flor, podem ser consideradas formas de diferenciação das células tumorais em foto receptores (figuras 2 e 3). A "pseudoroseta", tufo de células viáveis com vaso sangüíneo central e necrose associada à calcificação, são outros achados histológicos (FILHO et al, 2005).

A evolução natural do tumor pode levar ao glaucoma secundário em 17% dos pacientes, ou por deslocamento do diafragma irido-cristalino anteriormente, fechando o seio camerular ou através do bloqueio direto do trabéculo por células hemáticas ou

3 Revisão da Literatura

tumorais. A proliferação do tumor ocorre por invasão direta do nervo óptico pelas células tumorais (figura 5), crescendo diretamente através do quiasma até o cérebro. Outra via de crescimento menos comum é pelo caminho das veias e nervos que penetram na esclera, evoluindo para as paredes orbitárias e posteriormente aos nódulos linfáticos regionais. Menos comum ainda é o crescimento anterior do tumor perfurando o globo ocular no limbo e crescendo entre



Figura 4: Retinblastoma com ruptura de esclera iminente, provocando proptose. Imagem gentilmente cedida pela Dra. Zélia M.S. Corrêa. Santa Casa de Porto Alegre, RS.

pálpebras (figura 4). Metastases à distância são mais comuns em casos extremamente avançados e de longa duração. Os locais de disseminação mais comuns são o liquor, medula óssea, calota craniana e ossos, tecido subcutâneo, fígado, baço e pleura (MURPHREE, 2005).

O desenvolvimento da doença extra-ocular está relacionado com a idade da criança e com o atraso no diagnóstico, principalmente nos casos esporádicos unilaterais. (ERWENNE et al, 1989). Os sinais clínicos indicativos de risco para o desenvolvimento da doença extra-ocular são: o tamanho avançado do tumor e sinais de acometimento do segmento anterior (hifema, rubeosis iridis, ectrópio de úvea, hipópico

3 Revisão da Literatura

tumoral). Após a enucleação, outro fator de risco importante, talvez o maior deles, é o aspecto histológico do nervo óptico. Invasão do nervo óptico ultrapassando a lâmina crivosa, é um sinal de aumento no risco de metástase, sendo este risco muito maior caso não haja margem cirúrgica livre. Nestes casos a mortalidade varia entre 50 a 81 % (FILHO et ai, 2005). A invasão da coróide é questionada como fator de risco significativa para a disseminação extra-ocular (mortalidade variando entre 11 e 81%). Alguns autores a consideram como um fator aditivo, que só tem valor quando associado a outros fatores de risco, como invasão do nervo óptico. MESSMER (1991) observou que em uma amostra de 583 pacientes com Rb, onde 41 desenvolveram metástases ao longo de cinco anos, dentre os quais 67% apresentavam o nervo óptico com margem cirúrgica comprometida após a enucleação, 13% tinham nervo óptico comprometido, porém com margem cirúrgica livre e 8% se percebia a invasão da coróide.

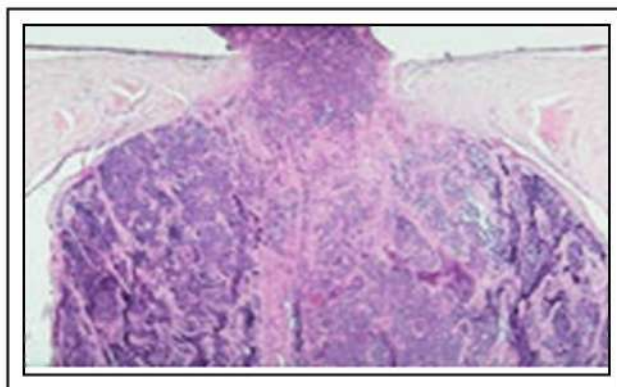


Figura 5: Corte histológico evidenciando a invasão de células tumorais do Retinoblastoma invadindo o nervo óptico e ultrapassando a lâmina crivosa. Imagem gentilmente cedida pela Dra. Zélia M.S. Corrêa. Santa Casa de Porto Alegre, RS.

Todos os pacientes com histórico de retinoblastoma que durante a evolução de sua vida desenvolvem tumores não oculares, conhecidos como segundo tumor, carregam uma mutação germinal. O tratamento com radioterapia externa expõe os pacientes ao desenvolvimento de tais tumores, principalmente se a radioterapia ocorrer antes que a criança complete o primeiro ano de vida (Figura 6). O hormônio de

3 Revisão da Literatura

crescimento, algumas vezes prescrito para pacientes oncológicos pediátricos, também tem sido relacionado com a reativação do retinoblastoma ou ao aumento do risco do desenvolvimento do segundo tumor. Estima-se em 10% o risco para o desenvolvimento do segundo tumor nos primeiros 10 anos, em 20% em 20 anos e em 30 % em 30 anos de seguimento clínico (SHIELDS, 2004). Em ordem decrescente de incidência, os segundo tumores mais comuns são: sarcoma osteogênico do crânio e ossos longos, sarcoma de tecidos moles, pinealoblastomas, melanoma cutâneo, tumores do cérebro, doença de Hodgkin, câncer de pulmão e câncer de mama. O surgimento destes tumores pode ser minimizado com a menor exposição dos pacientes ao fumo, ao sol, aos Raios-X e tomografias durante suas vidas (ABRAMSON, 2004).

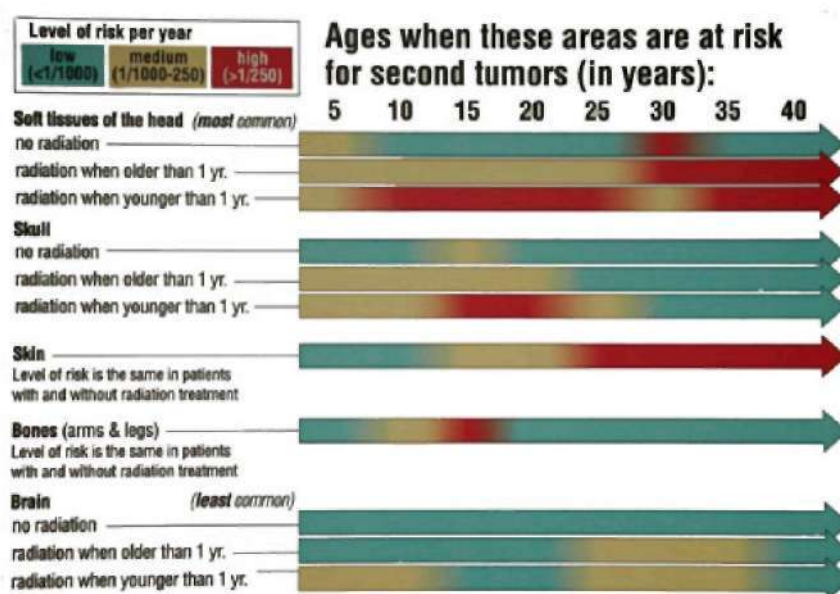


Figura 6: Diagrama demonstrando o risco de pacientes germinais sobreviventes desenvolverem diferentes tipos de segundo tumores em várias idades. Fonte: David H. Abramson, M.D.; Cristofer M. Frank, 1997. Do original na língua inglesa.

No início do século XX apenas 5% das crianças portadoras de retinoblastoma sobreviviam. Na década de 30, essa porcentagem aumentou para 30%. A enucleação descrita pela primeira vez em 1809 como tratamento do retinoblastoma, era a única opção terapêutica até essa época (SHIELDS, 2004). Hoje ainda é o tratamento de

3 Revisão da Literatura

escolha para doença intra-ocular avançada (ABRAMSON, 2004). Em 1958, através de um relatório apresentado ao X Congresso Brasileiro de Oftalmologia, BURNIER afirmou: "Eis um dos mais sérios problemas da oftalmologia pediátrica. O retinoblastoma quando não cega pelo menos um dos olhos, mata". Ainda em 1958 CARBAJAL postulou que em casos bilaterais, a enucleação bilateral era o tratamento de escolha, pois eram raros os casos de sucesso nos olhos tratados com radioterapia. Até o final da década de 70 do século XX, a maioria dos autores preconizava a enucleação e, eventualmente, o tratamento radioterápico.

A era da radioterapia trouxe grandes avanços permitindo a preservação de olhos com visão útil, tratamento de órbitas que o coto do nervo óptico estava acometido com tumor, olhos com múltiplos tumores ou sementes vítreas disseminadas. Também trouxe preocupações com seus efeitos tardios como: catarata e retinopatia induzida pela radiação, atrofia ocular, deformações de face, e principalmente, o grande temor pelo aumento na probabilidade do segundo tumor induzido pela radiação, nos casos de etiologia germinal. Crianças irradiadas antes do primeiro ano de vida apresentam de 2 a 8 vezes mais chance de desenvolver o segundo tumor. Quando a irradiação é realizada após um ano de idade, parece não haver diferença no risco de desenvolvimento de cânceres adicionais em relação aos pacientes germinais que nunca foram irradiados (ABRAMSON, 2004).

Com estes métodos terapêuticos, os pacientes alcançavam uma sobrevida de 90%. Nos anos 80, o uso de drogas quimioterápicas adjuvantes a enucleação, limitava-se àqueles pacientes com reconhecidos fatores de risco para doença micrometastática como: volume do tumor, comprimento do coto do nervo óptico, extensão da invasão coroidal e grau de diferenciação celular. Em 1987 KINGSTON & HUNGERFORD sugeriram que o retinoblastoma era quimiosensível. Na década de 90, MURPHREE et al. propuseram um protocolo de quimiorredução com Carboplatina, Etoposide e

3 Revisão da Literatura

Vincristina, seguido por uma consolidação local, para portadores de retinoblastoma intra-ocular com visão remanescente, com o objetivo de preservar o globo ocular e a própria acuidade visual. Na seqüência surgiram várias publicações associando a quimioterapia sistêmica com tratamentos locais como a laserterapia, termoterapia com laser, crioterapia e braquiterapia.

GUNDUZ & SHIELDS (1998) em uma análise prospectiva de 27 olhos de 22 pacientes, mostraram a possibilidade de controle do retinoblastoma grau V com quimiorredução associada a tratamentos locais, sem o uso da radioterapia externa. SHIELDS et al. (2002) em uma série intervencional de 103 pacientes com retinoblastoma, 158 olhos e 364 tumores, recrutados entre 1994 e 1999, receberam seis ciclos mensais de Carboplatina, Etoposide e Vincristina combinados com tratamentos focais (crioterapia, termoterapia ou radioterapia em placa). Todos os olhos mostraram pelo menos uma resposta inicial com regressão do tumor. Fracasso do tratamento com necessidade de radioterapia externa ocorreu em 25% dos olhos em 1 ano, 27% em 3 anos, e estabilidade após cinco anos, sendo 47% dos casos de fracasso ocorrido antes dos cinco anos em retinoblastomas estágio V. Fracassos no tratamento com necessidade de enucleação ocorreram 13% dos casos em 1 ano, 29% em 3 anos e 34% em 5 anos. 53% dos casos enucleados em até cinco anos foram do estágio V. Apenas 10 a 15% dos casos evoluíram para radioterapia externa ou enucleação após cinco anos de tratamento em pacientes entre os estádios I e IV. Nenhum paciente desenvolveu metastases.

ABRANSON et ai. (2004) em uma metanálise de nove publicações (entre os anos de 1996 a 2002), relacionadas a pacientes com retinoblastoma do estágio V submetidos à quimioterapia associada a tratamentos locais, mostrou que 37% dos olhos evitaram tanto a radioterapia externa quanto a enucleação. Quarenta e um por cento necessitaram radiação evitando a enucleação, e 40% acabaram sendo

3 Revisão da Literatura

enucleados (com ou sem radioterapia externa).

No Brasil, ERWENNE et ai. (2003) em uma série de 62 pacientes com retinoblastoma (15 unilaterais e 47 bilaterais), também tratados com quimioterapia associada à consolidação local, obtiveram uma taxa de conservação de 48,9% dos olhos com Rb bilateral, (estádio I 90,9%, estágio II 88,8%, estágio III 100%, estágio IV 37,5% e estágio V 25,9%). Nos tumores unilaterais 26,6% dos olhos foram conservados.

A quimioterapia isolada, apesar de comprovadamente diminuir o diâmetro dos tumores, não apresenta resultados estáveis, havendo uma alta taxa de recorrência dos tumores, por isso a necessidade da consolidação do tratamento com a associação ao laser crioterapia ou braquiterapia, dependendo do tamanho residual do tumor, localização ou a presença de sementes vítreas (SHIELDS, 2003, ABRAMSOM, 2005). A radioterapia externa também pode ser realizada após a quimioterapia. Ressalta-se a necessidade de se aguardar pelo menos trinta dias, após a última sessão de quimioterapia, para se iniciar a radioterapia externa, devido ao risco de potencialização do tratamento com muita necrose, reação inflamatória e risco aumentado de atrofia ocular (MURPHREE, 2005).

Em geral a quimioterapia é utilizada em 3 grupos de pacientes com retinoblastoma. Mais comumente para pacientes que tem potencial visual em olhos com tumores muito grandes para tratamentos locais isolados como laser crioterapia ou braquiterapia. A quimioterapia reduz o tamanho do tumor permitindo o uso dos tratamentos locais para consolidação do tratamento. O segundo grupo são crianças com menos de um ano de idade, que não podem ser submetidas à radioterapia externa, devido ao risco de desenvolverem o segundo tumor, principalmente em casos bilaterais com tumores avançados, porém com prognóstico visual. Neste grupo a quimioterapia é realizada para controlar o crescimento do tumor até a criança ultrapassar um ano de

3 Revisão da Literatura

idade e ser submetida à radioterapia externa. O terceiro grupo se refere a alguns centros que tentam preservar olhos com a quimioterapia isolada, principalmente em tumores pequenos, na região macular, embora os resultados permanentes sejam raros (ABRAMSON, 2004).

Em curto prazo a quimioterapia gera efeitos colaterais como febre, náusea, vômitos e diarreia. Problemas hematológicos, como a leucopenia, trombocitopenia e anemia, também são comuns. Outras complicações não tão sérias incluem, alopecia e infecções bacterianas leves. Complicações associadas ao tratamento local incluem, atrofia de íris, catarata, descolamento regmatogênico de retina, edema ou atrofia setoriais do nervo óptico. Outra complicação potencial é o desenvolvimento do segundo tumor. Algumas drogas utilizadas nos protocolos atuais tem sido relacionadas ao desenvolvimento de outras neoplasias malignas primárias. O risco de leucemias secundárias e o câncer ovariano são bem documentados em pacientes sobreviventes do retinoblastoma, tratados com drogas baseadas em platina (ABRAMSON, 2004).

O quimioterápico, Tenoposide tem sido reportado no aumento do risco de desenvolvimento da leucemia mieloide aguda (LMA). Em uma recente revisão de todos os casos publicados ou não de LMA em pacientes sobreviventes do retinoblastoma, evidenciou 12 casos, dez dos quais haviam sido submetidos à quimioterapia (ABRAMSON, 2004). O tema está sendo pesquisado e destaca-se a importância do acompanhamento sistemático da evolução de tais pacientes.

O Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás (CEROF/UFG) em Goiânia, Goiás, fundado em 1997, é, hoje, um dos maiores prestadores do Sistema Único de Saúde no Brasil na área de oftalmologia. Atende cerca de 12 mil pacientes/mês e conta com 56 médicos oftalmologistas em seus quadros. Têm programas de pós-graduação próprios "Latu-sensu" e "Stritu-sensu" em parceria com outras unidades da UFG. Oferece serviços de alta complexidade em

3 Revisão da Literatura

todas as sub-especialidades da Oftalmologia, dentre elas a Oncologia Ocular.

A Pediatria do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, com sua sede em Goiânia-GO, funciona desde 1986 e conta com serviço multidisciplinar incluindo 20 técnicos de enfermagem, oito secretárias, enfermeira, psicólogas, nutricionistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogas e musicoterapeutas. A equipe médica é constituída de oito oncopediatras e dois cirurgiões pediátricos, além de outros especialistas do HAJ, como neurocirurgiões e ortopedistas. Suas instalações incluem 32 leitos de internação e ambulatório para quimioterapia com 10 leitos.

Em 1998 formou-se uma parceria inédita no País entre estes dois Centros de alta complexidade do Sistema de Saúde Público Brasileiro. Utilizando-se um sistema de fluxo de referência e contra-referência e rotinas de atendimento imediato, criou-se o que se denominou de "Centros Integrados Multidisciplinares no exame, tratamento e acompanhamento de pacientes com retinoblastoma". O resultado deste trabalho conjunto será aqui apresentado.

4.1 Tipologia e local do estudo

Todos os pacientes atendidos nos serviços dos Hospitais Araújo Jorge (referência em oncologia) e no Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás (referência em oftalmologia), no período compreendido entre junho de 1998 e agosto de 2006 com suspeita de retinoblastoma foram prospectivamente considerados para inclusão no protocolo. O ingresso na população de estudo se deu na ordem cronológica de chegada aos serviços, até que se completou o tempo previsto.

Este é um estudo prospectivo, descritivo, não randomizado, de análise dos resultados de atendimento e tratamento de pacientes com retinoblastoma, em dois centros brasileiros de referência de tratamento de alta complexidade, o Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás e o Hospital Araújo Jorge, em ação integrada.

4.2 População do estudo e amostra

Foram incluídos 55 pacientes com suspeita diagnóstica de retinoblastoma. A avaliação clínica feita pelo autor dessa tese confirmou o diagnóstico de retinoblastoma, com o suporte da ultra-sonografia ocular e da tomografia de crânio e órbita, permitindo a inclusão do caso no grupo de estudo e submetendo-o a acompanhamento. Foram mantidos na amostra apenas os pacientes que se submeteram ao tratamento e acompanhamento durante um período mínimo de um ano, exceto no caso de óbito.

Dos 55 pacientes com suspeita de retinoblastoma examinados pelo pesquisador durante o período de junho de 1998 a agosto de 2006, não houve confirmação clínica do diagnóstico de retinoblastoma em quatro casos (um caso de descolamento regmatogênico de retina antigo, um descolamento de retina secundário a

4 Casuística E Métodos

toxoplasmose, e dois casos de doença de Coats'). Quatro crianças, embora com confirmação diagnóstica de Rb, não alcançaram o período mínimo de um ano de acompanhamento, sendo, portanto, excluídas da amostra. Uma criança encaminhada com histórico de enucleação de um olho com confirmação histopatológica de retinoblastoma (antes de 1998) apresentou o diagnóstico de retinoma (forma benigna, GALLIE, 1982) no olho contra-lateral (figura 7). A lesão foi tratada com laserterapia, mas a criança não foi incluída no grupo amostral.

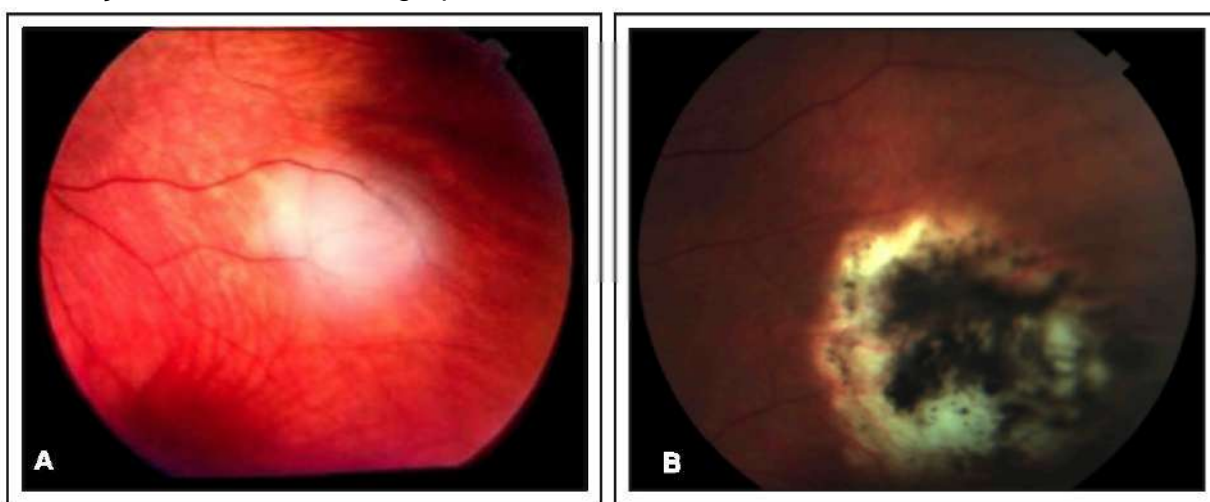


Figura 7 : Retinografia do OD de uma criança de 9 anos de idade, (com histórico de enucleação do OE aos 12 meses para tratamento, com diagnóstico histológico confirmado de retinoblastoma). A- Retinoma em periferia média nasal. B- Retinoma após tratamento (4 anos)
Fonte: Arquivos do Autor.

A amostra estudada ficou constituída por 46 pacientes. Considerando-se que 15 casos apresentaram acometimento bilateral, foram avaliados 61 olhos acometidos por retinoblastoma.

4.3 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) das duas Instituições envolvidas e foram atendidas todas as exigências da Resolução 196, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos (Brasil, 1996).

4 Casuística E Métodos

4.4 Procedimentos adotados

Todas as crianças foram submetidas a exame oftalmológico completo, na primeira avaliação e nas evoluções de acompanhamento, feitas pelo pesquisador incluindo medida da acuidade visual corrigida (retinoscópio 18200, Welch Allyn, USA e régua Luneau BP 252, França ou auto-refração, Topcon KR 8000, Japão) utilizando-se a Tabela de Snellen com optotipos de figuras, quando possível, devido à dificuldade de informação conforme a idade das crianças. Biomicroscopia, com lâmpada de fenda (Topcon SL- 3E, Japão), tonometria (TonoPen, Medtronic, USA) e oftalmoscopia binocular indireta (Oftalmoscópio binocular indireto, Opto, Brasil) após midríase (colírios Mydriacyl® Tropicamida 1 %, Alcon e Fenilefrina® cloridrato de fenilefrina 10%, Allergan) com lentes positivas esféricas de 20 e 28 dioptrias e ultra-sonografia ocular (ULTRASCAN® DIGITAL B, Alcon, USA). Após a confirmação clínica do diagnóstico, foram encaminhadas à equipe de oncopediatra para avaliação sistêmica e realização da tomografia de crânio e órbita. Apontaram-se os dados relacionados com sexo, idade, lateralidade do tumor, procedência, sintomas mais freqüentes, quem os observou, e história familiar. Estes dados foram avaliados a partir das informações fornecidas pelos pais. O estadiamento intra-ocular foi classificado segundo os critérios de Reese-Ellsworth (quadro 1), na primeira consulta. Os casos de tumores bilaterais foram incluídos no estágio mais avançado. Através da tomografia e da avaliação pediátrica, identificou-se a presença ou não de sinais de doença extra-ocular.

Para tratamento, os casos foram distribuídos em três grupos:

Grupo 1: Tumores intra-oculares com possibilidade de recuperação visual, ou seja, com área de retina saudável em pelo menos um dos olhos e ausência de comprometimento da papila óptica.

Grupo 2: Tumores intra-oculares sem possibilidade de recuperação visual.

4 Casuística E Métodos

Grupo 3: Tumores extra-oculares diagnosticados na primeira consulta.

Descrevem-se os casos incluídos no **Grupo 1** como aqueles pacientes com tumores unilaterais, com alguma chance de recuperação visual (acometimento de menos da metade da retina, sem nenhum dos comprometimentos descritos nos casos que compuseram o grupo 2); pacientes com tumores bilaterais, com áreas de retina viável em pelo menos um dos olhos, sem nenhum outro comprometimento descrito no grupo 2. O tratamento utilizado neste grupo foi a quimioterapia (6 ciclos) para redução do volume tumoral (Vincristina 1,5 mg/m², Etoposide 100mg/m² e Carboplatina 360 mg/m²) associada a terapias locais como crioterapia e laserterapia. Em presença de sementes vítreas (concentrados de células tumorais suspensas no vítreo) foi associada radioterapia externa fracionada (em crianças maiores de 1 ano, 30 dias após o término da quimioterapia). Olhos que evoluíram com comprometimentos do segmento anterior, glaucoma ou hemorragia vítrea, proptose, foram enucleados (Técnica de enucleação descrita no Anexo D). Nos casos em que a enucleação foi realizada, e havia comprometimento do nervo óptico, seguiu-se a mesma rotina descrita adiante no grupo 2.

Foram incluídos no **Grupo 2** pacientes portadores de tumores unilaterais sem possibilidade de recuperação visual, que ocupavam mais da metade da retina, com presença de sementes vítreas ou com algum comprometimento do segmento anterior como hifema, glaucoma e hipópio tumoral. Incluíram-se ainda pacientes com tumores bilaterais, que não apresentavam áreas de retina viável em nenhum dos dois olhos ou comprometimento da papila óptica ou do segmento anterior. Os pacientes deste grupo foram submetidos à enucleação. Quando o comprometimento do nervo óptico ultrapassou a lâmina crivosa foi prescrita quimioterapia (esquema para tumores extra-oculares, descrito no Anexo C) e, havendo comprometimento da margem cirúrgica, associou-se a radioterapia de órbita.

4 Casuística E Métodos

No Grupo 3 incluíram-se os pacientes que já na primeira consulta evidenciavam a presença de qualquer sinal de doença extra-ocular, com base na avaliação clínica do oncopediatra, ou na tomografia de crânio e órbita. Estes pacientes foram tratados exclusivamente pela equipe de oncopediatria com o protocolo de quimioterapia para doença extra-ocular (Anexo C), radioterapia e enucleação.

Na avaliação histopatológica dos olhos enucleados foi utilizada a Classificação de KHELFAOUI et al para Retinoblastoma (quadro 2), observando-se a invasão do nervo óptico em relação à lâmina crivosa, e a presença ou não de invasão tumoral na margem cirúrgica. Todos os exames anátomo-patológicos foram realizados por médicos patologistas experientes, com título de especialista, pertencentes aos quadros de Patologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, ou do Hospital Araújo Jorge.

Os casos chegaram aos serviços (HAJ e CEROF) de forma espontânea ou foram referidos por profissionais da área de saúde. Aqueles que ingressaram através de primeira consulta feita no serviço de oncopediatria do Hospital Araújo Jorge passaram por avaliação sistêmica e tomografia de crânio e órbita antes de serem encaminhados ao oftalmologista-pesquisador, para exame oftalmológico e ultra-som ocular (figura 8 e 9). Quando o ingresso se deu via CEROF/UFG a ordem dos procedimentos foi invertida, retornando o paciente, posteriormente ao oftalmologista com os resultados da avaliação oncopediátrica e tomográfica. Recolhidas as informações diagnósticas as duas equipes decidiram, em conjunto, com base no protocolo estabelecido e na avaliação criteriosa sobre os riscos e benefícios advindos daquela conduta, sobre o esquema terapêutico recomendado (distribuição entre os grupos que compõem a amostra).

Todos os tratamentos quimioterápicos e radioterápicos (Anexo C) foram

4 Casuística E Métodos

realizados nas dependências do Hospital Araújo Jorge, sob a responsabilidade da equipe de Oncopediatria e radioterapia do hospital. Todos os procedimentos com laser ou crioterapia foram realizados pelo pesquisador nas dependências do CEROF/UFG, sob anestesia geral.

Utilizou-se o laser Diodo (Opto, Brasil) com 810 nm de comprimento de onda, acoplado em um oftalmoscópio binocular indireto. A observação do tumor era realizada com o auxílio de lentes positivas esféricas de 28 e 20 dioptrias. Inicialmente foi realizada a aplicação do laser no perímetro tumoral com marcas separadas e intensas (marcas brancas, sem provocar hemorragias). A seguir foi feita a aplicação direta sobre a superfície tumoral utilizando-se a maior mira possível (através da aproximação ou afastamento do oftalmoscópio indireto posicionado na cabeça do cirurgião em relação ao olho do paciente) e a potência suficiente para tornar a lesão levemente esbranquiçada, em pulsos contínuos de 8.000 ms de duração e 50ms de intervalo.

A crioterapia (Mira, USA) foi aplicada em lesões que não permitiam acesso da mira do laser (tumores muito anteriores). O congelamento era realizado nas temperaturas de -55 a -85o Celsius, durante 10 a 30 segundos, dependendo do tamanho da lesão, repetindo-se por 3 vezes.



Figura 8:US ocular de um Rb ocupando mais da metade da cavidade vítrea. Observar as áreas hiperacústicas e sombra acústica.
Fonte: Arquivos do Autor.

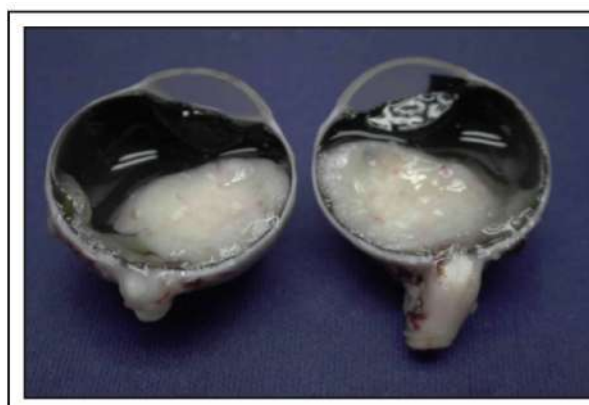


Figura 9: Aspecto do corte histológico macroscópico do tumor mostrado ecograficamente na figura 7.
Fonte: Arquivos do Autor.

4 Casuística E Métodos

As cirurgias de enucleação (descrição completa da técnica no Anexo D) foram realizadas em sua maioria pela equipe de cirurgia plástica ocular do CEROF/UFG, com implante ocular de metil metacrilato (implante de MÜLLES), revestido de esclera autóloga, preparadas no Banco de Olhos do CEROF. Casos onde havia suspeita de invasão do SNC ou órbita pela "Pornografia e/ou Ressonância Magnética, e casos extra-oculares, foram realizados pela equipe de cirurgia de cabeça e pescoço do Hospital Araújo Jorge, e, posteriormente encaminhados para cirurgia plástica ocular do CEROF para colocação do implante.

Estabeleceu-se um protocolo de acompanhamento diferente para cada grupo. No grupo 1 as visitas foram ambulatoriais quinzenais até o controle do tumor e término da quimioterapia, seguido de avaliações trimestrais nos primeiros 3 anos. No grupo 2, caso não houvesse invasão do nervo óptico o protocolo incluía visitas ambulatoriais trimestrais no primeiro ano e, posteriormente semestrais. Caso houvesse invasão do nervo óptico, acompanhamento ambulatorial mensal até o término da quimioterapia, seguido de visitas ambulatoriais trimestrais no primeiro ano e, posteriormente semestrais. No grupo 3 o tratamento era hospitalar com internação, com exame oftalmológico ambulatorial a cada duas semanas.

Registraram-se informações relacionadas ao estadiamento dos casos no momento de sua inclusão no estudo, o tratamento instituído, o evento de óbitos, a duração da sobrevida e a preservação da visão.

Em relação ao Grupo 1, definiram-se como indicadores de sucesso absoluto a sobrevida com preservação da visão; como sucesso relativo a preservação da vida, ainda que sem visão. A preservação da vida foi considerada como indicador de sucesso na avaliação dos resultados do tratamento dos pacientes dos grupos 2 e 3.

Foram utilizados como indicadores de saúde coletiva ideal, em relação ao retinoblastoma, os seguintes itens: idade da criança ao diagnóstico, índice de

4 Casuística E Métodos

mortalidade após o tratamento e percentual de diagnóstico pela família ou por membros da equipe de saúde. Considerou-se como ideal a média de idade ao diagnóstico de 25 meses (RODRIGUES, 2004), o índice de mortalidade de 5% (ABRAMSON, 2004), e o percentual de diagnóstico pela família de 80% (ABRAMSON, 2003).

4.5 Análise Estatística

Os dados quantitativos dos 46 pacientes com diagnóstico de retinoblastoma foram armazenados no programa MS-Excel 2000. Utilizou-se a estatística descritiva (representação tabular e gráfica) para analisar os resultados obtidos na avaliação da amostra. Os dados foram analisados com o auxílio do programa Epi Info v6.0 e do pacote estatístico Statistical Package for the Social Sciences {*SPSS for Windows*} versão 11.0, Chicago, IL, USA. A ocorrência de mortalidade entre os pacientes com retinoblastoma foi descrita pela técnica de Kaplan-Meier (KAPLAN, MEIER, 1958).

5 Resultados

Quarenta e seis crianças tiveram diagnóstico clínico e por exames complementares de Rb, destes 25 eram do gênero masculino (54,3%) e 21 do gênero feminino (45,7%). Trinta e um casos foram unilaterais (67,4%) e quinze bilaterais (32,6%), sendo um caso unilateral multifocal, não houve nenhum caso trilateral. Foram, portanto, avaliados no estudo 61 olhos acometidos por Rb. Nos casos unilaterais, não houve diferença na localização direita ou esquerda do tumor ($p=0,9$), sendo 15 crianças acometidas no olho direito (48,4%) e 16 no olho esquerdo (51,6%).

A idade do diagnóstico do Rb variou entre 2 meses e 115 meses (9 anos e sete meses). A média de idade ao diagnóstico foi de $31,4 \pm 27,2$ meses, sendo $37,4 \pm 29,6$ meses entre os casos unilaterais e $19,1 \pm 16,3$ meses entre os bilaterais ($p=0,03$). Seis pacientes apresentavam mais de cinco anos, sendo três casos com mais de 8 anos de idade, 1 caso com mais de 9 anos, 2 casos com mais de 5 anos de idade. Destes seis casos, cinco eram unilaterais e um bilateral. Cinco pacientes foram diagnosticados até os 6 meses de idade, sendo 3 bilaterais e 2 unilaterais.

A tabela 1 mostra a procedência geográfica dos casos estudados, onde se pode ver que 58,7% dos pacientes eram procedentes do estado de Goiás. Quatro crianças eram provenientes de diferentes tribos indígenas distribuídas em diferentes estados.

Tabela 1: Distribuição geográfica da frequência e porcentagem da população segundo sua procedência (HAJ, CEROF, Goiânia, 2006).

Estados	Frequência	%
Goiás	27	58,7
Tocantins	7	15,2
Pará	4	8,7
Mato Grosso	2	4,3
Acre	2	4,3
Amazonas	1	2,2
Maranhão	1	2,2
Roraima	1	2,2
Distrito Federal	1	2,2
Total	46	100,0

5 Resultados

Não houve referência à história familiar de retinoblastoma. As queixas que levaram estes pacientes ao consultório médico foram em 67,4% dos casos, a leucocoria isolada, seguidas pela leucocoria associada à baixa acuidade visual (17,4%), leucocoria associada ao estrabismo (6,5%) e a proptose ou tumoração externa (4,3%), além de um caso por anoftalmia contralateral (2,2%) e outro por baixa acuidade visual associada à dor ocular (2,2%). Em 91% dos pacientes da nossa amostra, a queixa de leucocoria foi referida isoladamente ou associada a outras queixas. Em quarenta e três casos (93,4%), os sinais e sintomas foram notados pelos familiares. Três casos (6,6%) foram diagnosticados ao acaso pelo oftalmologista.

Cinco crianças, 4 casos unilaterais e 1 caso bilateral, apresentavam doença extra-ocular por ocasião do início do estudo (11% dos casos), confirmada por exame clínico etomográfico. Segundo a classificação de Reese-Ellsworth (quadro 1), 55 olhos tiveram comprometimento intra-ocular (27 unilaterais e 14 bilaterais), sendo agrupados conforme descrição na tabela 2.

Tabela 2: Distribuição da frequência e porcentagem da dos olhos com Rb segundo o estadiamento RE (HAJ, CEROF, Goiânia, 2006).

Estádio	n	%
V b	21	38,2
V a	28	51,0
IV b	01	1,8
III b	02	3,6
III a	01	1,8
II b	01	1,8
I b	01	1,8
Total	55	100,0

De acordo os critérios estabelecidos para o tratamento, os pacientes foram distribuídos em três grupos segundo a forma de apresentação da doença no momento do ingresso nos serviços:

5 Resultados

O Grupo 1 reuniu 14 casos (12 casos bilaterais e dois unilaterais) que estão descritos individualmente no Quadro 3, cuja leitura deve obedecer às especificações que o sucedem:

Quadro 3: Resumo dos casos do Grupo 1

Nº	Iniciais	Sexo	Idade dx	Lat	Apresentação	Re Cias	Tratl	Olho enucleado	Nervo	Seguim	Estado	AV
1	LNC	M	34 m	B	BAV+leucocoria	Vb ao	QT+Enuc	D+E	E,L D,ML	66 m	GO	Não
2	JIV	M	5 m	B	leucocoria	Vb ao	QT+Enuc	D+E	AO.L	60 m	GO	Não
3	GVS	F	22 m	B	leucocoria	Vb ao	QT+Enuc	D+E	E,MC D,ML	63 m	MT	Não
4	JGA	F	28 m	B	Bav+leucocoria	Vb ao	Enuc+QT+RT	D	L	13m	GO	20/40
5	CFS	M	46 m	U	leucocoria	III a	QT+RT+Laser	D	L	48 m	GO	Não
6	ECP	F	2 m	U	Anoftalmia	Ib	Laser	não	L	44 m	PA	20/20
7	CHTN	M	17 m	B	Bav+leucocoria	Va ao	Enuc+QT+Laser	E	L	45 m	GO	20/400
8	ESO	M	8m	B	leucocoria	Va ao	Enuc+QT+Laser	D	L	57 m	AC	vultos
9	CAPF	M	7m	B	Bav+leucocoria	Vb III b	Enuc+QT+Laser	D	ML	96 m	AC	20/40
10	EAS	M	8m	B	Bav+leucocoria	Vb ao	Enuc+QT	D+E	LAO	62 m	DF	Não
11	VDB	F	10m	B	leucocoria	Va III b	Enuc+QT+Laser	D	L	55 m	PA	CD
12	KRF	F	6m	B	leucocoria + estrabismo	Va ao	Enuc+QT+Laser	D	L	52 m	GO	20/80
13	STS	M	28 m	B	leucocoria	Va Ivb	Enuc	D	L	46 m	GO	20/20
14	MVAC	M	38 m	B	leucocoria	Va I Ib	Enuc+QT	D	L	13m	GO	20/20

M- masculino, F- feminino, B- bilateral, U- unilateral, Lat- lateralidade, dx- Diagnóstico, D- direito, E- esquerdo AO- ambos os olhos, RE CLAS- Classificação RE, L- nervo óptico livre de infiltração, ML- nervo óptico comprometido e margem cirúrgica livre, MC- nervo óptico e margem cirúrgica comprometidos, CD- conta dedos, HV- hemorragia vítrea, Enuc- enucleação, QT- quimioterapia, RT- radioterapia, Tratl- tratamento inicial, Seguim- Tempo de seguimento, AV- acuidade visual (última medida), a- ano, m- mês.

Nos casos bilaterais, sete crianças preservaram um dos olhos com visão (figuras 12,13,14,17, 18 e 19). Todas foram submetidas a enucleação do olho contra-lateral, devido a não apresentarem prognóstico visual ou estabilização do tumor com o tratamento. Os estádios (quadro 3) dos olhos remanescentes foram: 1 olho Mb, 2 olhos Mb 1 olho IVb, 2 olhos Va, 1 olho Vb. As idades variaram entre 6 meses e dois anos e 4 meses, cinco pacientes com mais de cinco anos de acompanhamento, e duas com 1 ano de acompanhamento. Todas foram submetidas à seis ciclos de quimioterapia sistêmica, o que provocou uma redução do volume tumoral, possibilitando o controle do tumor com laserterapia (6 casos), crioterapia (1 caso). Três foram submetidos à radioterapia externa fracionada, devido à presença de sementes vítreas.

Nos outros cinco casos bilaterais, um realizou 2 sessões de quimioterapia e

5 Resultados

5 sessões de laserterapia, evoluindo com acuidade visual de conta dedos durante 3 anos, quando surgiram sementes vítreas, tendo sido controladas com radioterapia externa. Na sua última avaliação encontrava-se com hemorragia vítrea parcial. Três crianças não obtiveram redução tumoral após a quimioterapia, sendo então indicada a enucleação bilateral. Destes 3, um caso não tinha comprometimento do nervo óptico em nenhum dos dois olhos, dois apresentavam invasão do nervo óptico em ambos os olhos, porém com a margem cirúrgica livre, em um outro havia acometimento da margem cirúrgica em um dos olhos. Em um caso bilateral houve abandono do tratamento durante a quimioterapia, que após 7 meses retornou com extrusão do tumor pelo limbo. Houve boa resposta à quimioterapia, com boa redução possibilitando a enucleação. Não ocorreu invasão no nervo óptico neste paciente.

Dois casos unilaterais, sendo um multifocal, foram tratados neste grupo, um (2 meses de idade) estágio Ib, somente com laserterapia, pois a criança não apresentava condições clínicas para quimioterapia, devido a um quadro de desnutrição (figuras 10 e 11). O outro caso (estádio IIIa, 4 anos de idade), realizou 1 ciclo de quimioterapia, 4 sessões de laserterapia, e radioterapia externa. Evoluiu com controle do tumor durante dois anos, e acabou apresentando hemorragia vítrea e atrofia ocular, sendo indicada a enucleação. Não havia invasão no nervo óptico (figuras 15 e 16).

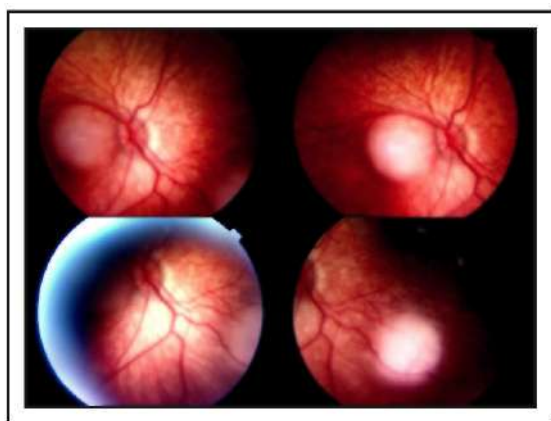


Figura 10: Paciente 6, OD - Rb unilateral, multifocal. Notar a presença de **dois** focos tumorais, um no feixe papilo macular e o outro nasal ao nervo óptico. Fonte: Arquivos do Autor.

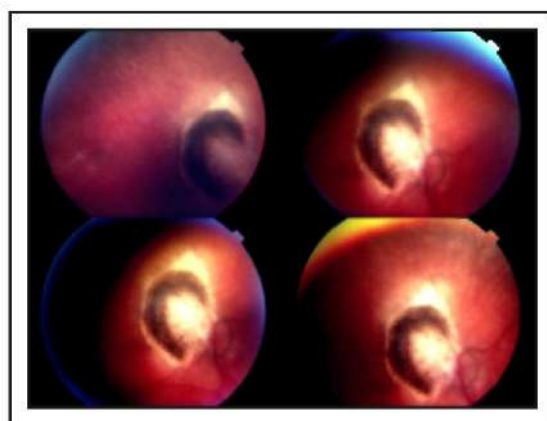


Figura 11: Paciente 6, OD, mesmo da figura 10. Após 2 sessões de laserterapia Notar atrofia completa e plana do tumor na área macular. Fonte: Arquivos do Autor.

5 Resultados

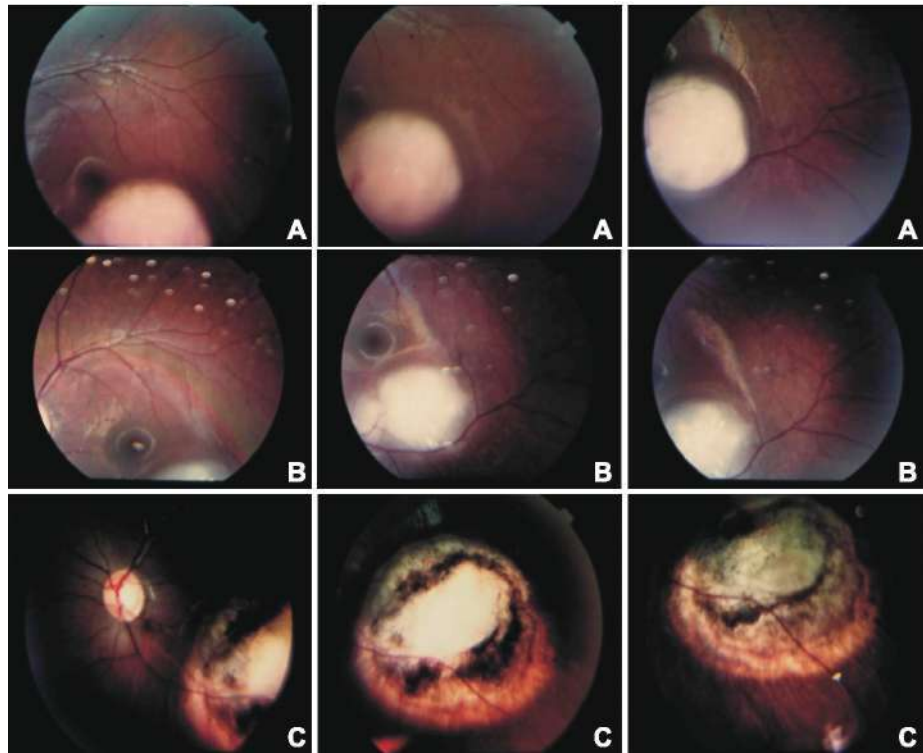


Figura 12: Paciente 9, OE. A - Retinoblastoma antes da quimioterapia. B - Mesmo caso após a quimiorredução (3 ciclos). C - 1 ano após tratamento complementar com laser (3 sessões). D - Aspecto com 4 anos de seguimento. Note a cicatriz atrófica e destruição do tumor.
Fonte: Arquivos do Autor. (COSTA, 2003)

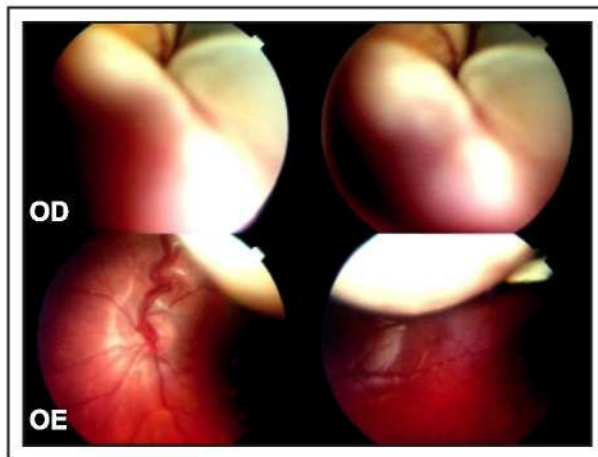


Figura 13: Paciente 12. OD com descolamento de retina exsudativo, sem retina viável. OE massa tumoral no campo superior. Observar dilatação venosa.
Fonte: Arquivos do Autor. (COSTA, 2005)



Figura 14: Mesmo caso da figura 13. OE após 3 sessões de quimioterapia, antes da realização do laser. Observar área de tumor ainda em atividade.
Fonte: Arquivos do Autor.

5 Resultados

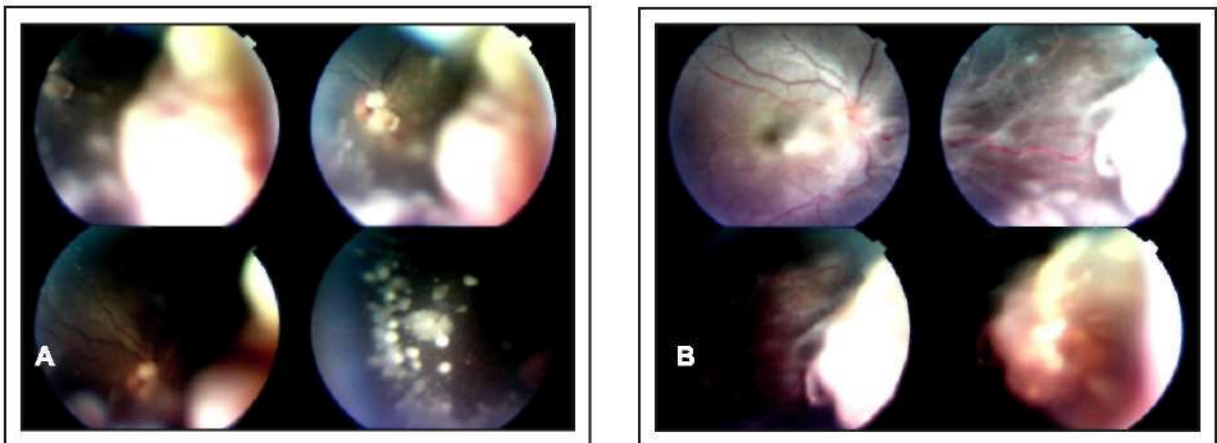


Figura 15: Paciente 5, OE. A - Tumor periférico unilateral com sementes vítreas. B - Regressão parcial das sementes vítreas após Radio e quimioterapia.
Fonte: Arquivos do Autor.

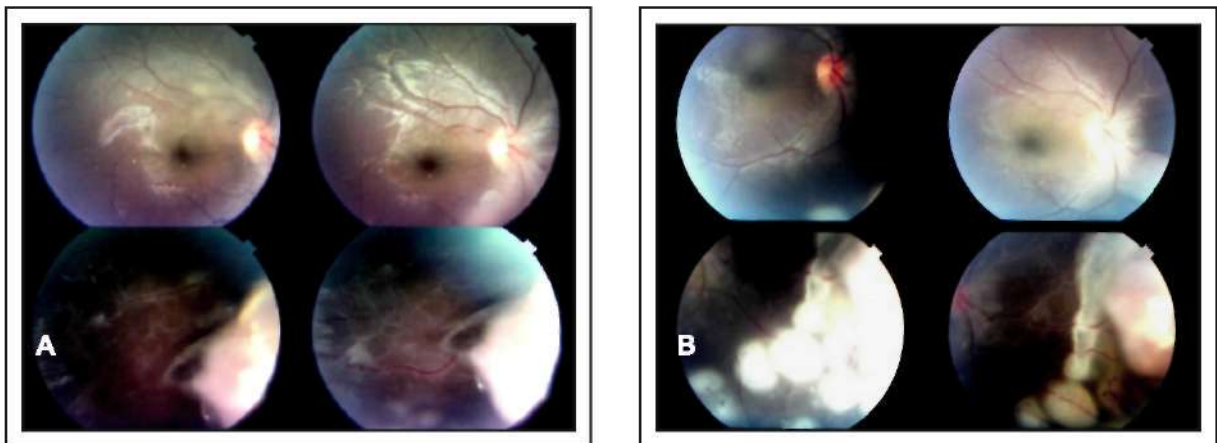


Figura 16: Paciente 5. Mesmo caso da figura 15. A - Aspecto após radioterapia externa. Observar regressão total das sementes vítreas. B -Aspecto após a aplicação do laser.
Fonte: Arquivos do Autor.

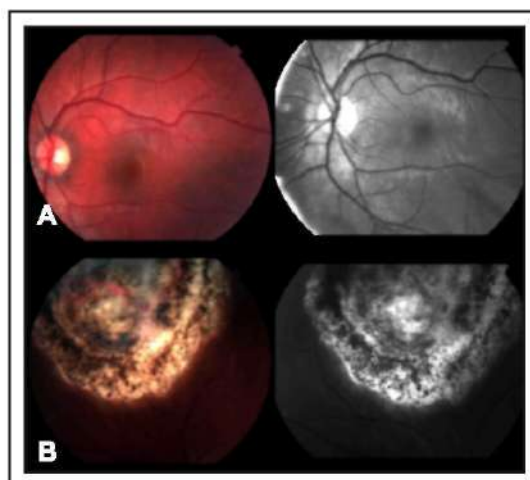


Figura 17: Paciente 14, OE. A- Observar mácula de aspecto normal. Acuidade visual 20/20. B -Tumor na região superior da retina, tratado com quimioterapia e laser. Aspecto após 5 sessões de quimioterapia e 2 sessões de laser.
Fonte: Arquivos do Autor.

5 Resultados

As complicações locais que ocorreram foram 2 casos de atrofia parcial da íris devido a queimadura pelo laser. Não foi observado nenhum caso de descolamento regmatogênico de retina.

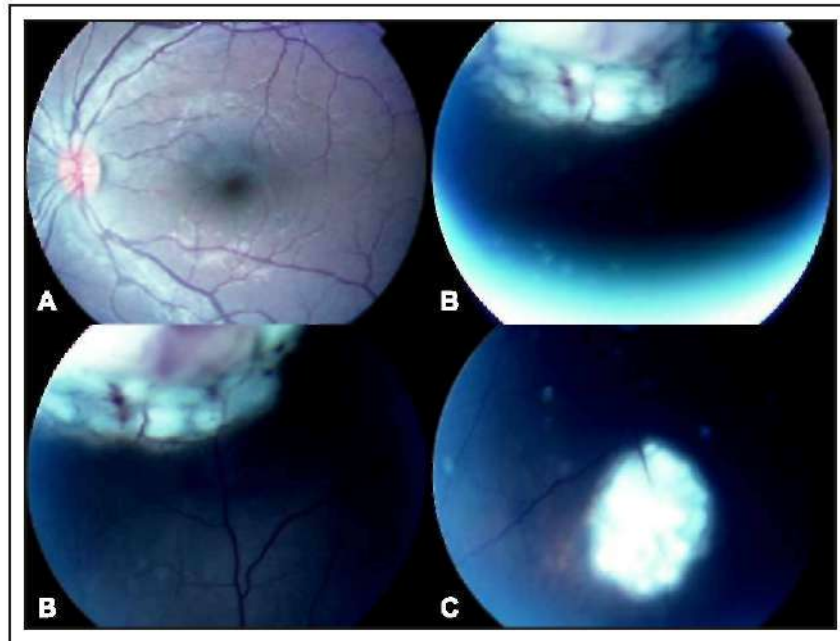


Figura 18: Paciente 13, OE. -A- Observar macula livre. B- Tumor na extrema periferia superior, e tratamento após quimioterapia, seguido de laser e crioterapia. -C- Pequeno tumor inferior tratado com laser.

Fonte: Arquivos do Autor.

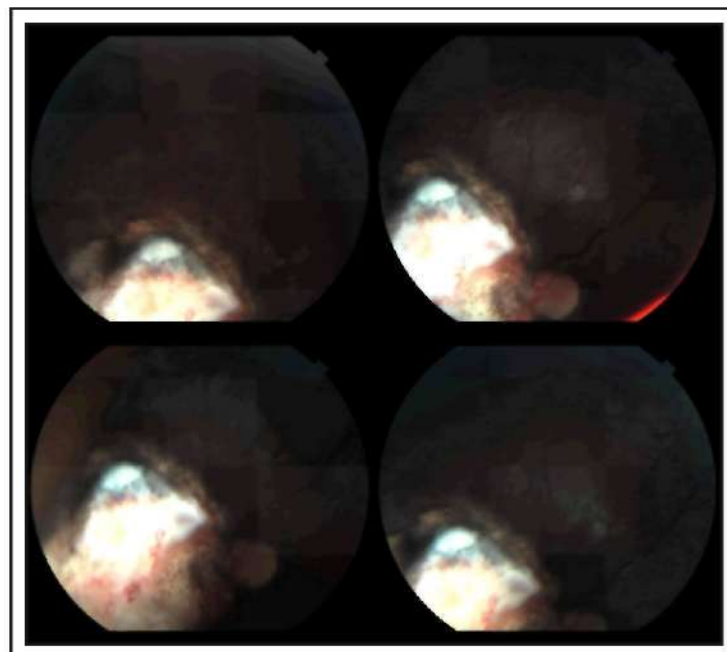


Figura 19: Paciente 7, OD. Rb macular com 3 anos e 9 meses pós tratamento. Observar lesão macular e bordas com áreas de pigmentação e atrofia corio-retiniana. AV: 20/400

Fonte: Arquivos do Autor.

5 Resultados

Grupo 2: Vinte e sete casos foram incluídos neste grupo, sendo dois bilaterais e 25 unilaterais. Um dos casos bilaterais já havia sido submetido a enucleação em um dos olhos em outro estado, tendo margem cirúrgica comprometida, de acordo com o laudo enviado. Foi tratado com protocolo de quimioterapia extra-ocular e radioterapia na órbita. O olho contra-lateral apresentava múltiplas opacidades vítreas, tendo sido realizada a enucleação. Notou-se acometimento do nervo óptico, entretanto com a margem cirúrgica livre. O segundo caso bilateral não apresentava área de retina viável e já havia comprometimento do seguimento anterior, sendo indicada a enucleação bilateral. Devido a constatação da invasão do nervo óptico, sem o comprometimento da margem cirúrgica após a enucleação, foi indicada a quimioterapia.

Os 25 casos unilaterais não apresentavam possibilidade de recuperação visual devido ao grande volume tumoral, ausência de área de retina viável ou presença de sementes vítreas disseminadas. Foi indicada a enucleação em todos os casos. Oito pacientes não apresentaram invasão do nervo óptico após a cirurgia, não sendo necessária a quimioterapia. Quatro pacientes, apesar de não apresentarem invasão no nervo óptico foram submetidos a quimioterapia após a enucleação, 3 devido a presença de acometimento do seguimento anterior, e um devido a invasão da esclera. Doze pacientes foram submetidos a quimioterapia pós-operatória devido a presença de células tumorais além da lâmina crivosa. Nenhum destes apresentava margens cirúrgicas comprometidas. Uma criança evoluiu com o aparecimento de um tumor orbitário atrás da prótese, 1 ano e quatro meses após a enucleação (figura 20), onde o nervo óptico era livre de comprometimento. Evoluiu com redução da lesão tumoral (seguimento de dois anos após a recidiva) após quimioterapia, seguida de radioterapia externa na órbita (figura 21).

5 Resultados



Figura 20: Paciente 37 - Tomografia de crânio elucidando uma recidiva de Rb na órbita direita.

Fonte: Hospital Araújo Jorge, Dra Eley M. Oliveira.(COSTA, 2006)



Figura 21: Paciente 37 - Mesmo caso da figura 20. Aspecto após realização de quimioterapia e radioterapia externa. Seguiu em nto de 2 anos sem recidiva.

Fonte: Hospital Araújo Jorge, Dra Patrícia C. Brito.

Ocorreram quatro óbitos neste grupo. Um paciente com Rb unilateral, 4 anos e 5 meses de idade, estágio Vb, submetido a enucleação e quimioterapia, nervo óptico comprometido e margem cirúrgica livre, apresentou recidiva no liquor um mês após o término do tratamento. Não houve resposta aos outros ciclos de quimioterapia ou a radioterapia crânio-espinal. Uma criança de 1 ano e 11 meses, com Rb unilateral, estágio Va, com margem cirúrgica comprometida após a enucleação, também não respondeu a quimioterapia ou à radioterapia de órbita. Outra criança, com 2 anos e 11 meses, Rb unilateral, estágio Va, não foi submetida a enucleação devido à recusa dos pais. Retornou após 1 ano com exteriorização limbar do tumor e progressão tumoral até o quiasma óptico, observado na TC. Respondeu bem a quimioterapia, tendo sido enucleada, onde se observou margem livre do nervo óptico, mas evoluiu com recidiva no SNC e órbita. Um caso bilateral RE Vb com margem cirúrgica comprometida, que evoluiu com infiltração do SNC, sem resposta à quimioterapia. Uma criança (caso 32), portadora de Síndrome de Down, apresentou Rb unilateral, estágio Va. Foi submetida a enucleação e quimioterapia devido a invasão do nervo óptico (margem cirúrgica livre). Evoluiu sem complicações e esta há mais de cinco anos em acompanhamento. O resumo dos dados obtidos podem ser observados no Quadro 4.

5 Resultados

Quadro 4: Resumo dos casos do Grupo 2

Nº	Inicias	Sexo	Idaded x	Lat	Apresentação	RE clas	Tratl	Olho Enucl	Nervo	Seguim	Data óbito	Estado
15	RSL	M	6m	B	Leucocoria + BAV	Vb ao	enuc+QT	D+E	MOA	45 m		TO
16	FO	M	53m	U	leucocoria	Va	enuc+QT	D	ML	35 m	13/6/2005	RO
17	WPO	M	65m	U	leucocoria	Vb	enuc+QT	E	L	84 m		TO
18	SCBR	F	25m	U	leucocoria	Va	enuc+QT	D	ML	83 m		GO
19	GLVP	F	8m	B	leucocoria +BAV	Va Vb	enuc+QT	D+E(f)	MC	31 m	03/03/2004	GO
20	PMC	F	2m	U	leucocoria	Va	enuc+QT	D	L	72 m		GO
21	MGS	F	29m	U	leucocoria	Va	enuc+QT	D	L	74 m		GO
22	LMS	F	35m	U	leucocoria	Va	enuc	E	ML	17 m	9/10/2001	GO
23	JFPS	M	11m	U	leucocoria	Va	enuc	E	L	15 m		GO
24	GVC	F	7m	U	leucocoria	Va	enuc	E	L	23 m		GO
25	LAF	M	115m	U	leucocoria	Vb	enuc	E	L	39 m		GO
26	RIHS	F	25m	U	leucocoria	Vb	enuc	E	L	18 m		GO
27	KSL	F	21m	U	leucocoria	Vb	enuc+QT	E	ML	15 m		GO
28	KOC	F	28m	U	leucocoria	Va	enuc+QT	E	ML	14 m		GO
29	GLO	M	33m	U	leucocoria +estrabismo	Va	enuc	D	L	14 m		GO
30	ECSC	F	19m	U	leucocoria	Va	enuc	E	L	43 m		TO
31	DFR	F	17m	U	leucocoria +estrabismo	Va	enuc	E	L	55 m		GO
32	NABF	M	21m	U	leucocoria	Va	enuc+QT	E	ML	64 m		GO
33	WSB	M	98m	U	leucocoria	Va	enuc	E	L	23 m		PA
34	AAMR	F	14m	U	leucocoria	Vb	enuc+QT	D	ML	82n		GO
35	ICLS	M	23m	U	leucocoria	Va	enuc+QT	D	ML	27 m		TO
36	MVRS	M	25m	U	leucocoria	Va	enuc+QT	D	ML	34 m		GO
37	RNS	M	43m	U	leucocoria	Va	enuc	E	L	32 m		GO
38	JSF	M	44m	U	leucocoria	Vb	enuc+QT	E	esclera	19 m		TO
39	AMS	M	22m	U	leucocoria	Va	enuc+QT	D	ML	23 m		GO
40	WSG	M	96m	U	BAV+dor	Va	enuc+QT	D	ML	36 m		MT
41	JCS	F	23m	U	leucocoria	Vb	RT	D(f)	MC	9m	20/9/1999	GO

M- masculino, F- feminino, B- bilateral, U- unilateral, Lat- lateralidade, dx- Diagnóstico, D- direito, E- esquerdo, AO- ambos os olhos, RE CLÁS- Classificação RE, L- nervo óptico livre de infiltração, ML- nervo óptico comprometido e margem cirúrgica livre, MC- nervo óptico e margem cirúrgica comprometidos, CD- conta dedos, HV- hemorragia vítrea, Enucl- enucleação, QT- quimioterapia, RT- radioterapia, Trat 1 - tratamento inicial, Seguim- Tempo de seguimento, AV- acuidade visual (última medida), a- ano, m- mês, BAV- baixa acuidade visual, (f)- enucleação já realizada previamente fora do Cerof/HAJ.

Grupo 3: Dos cinco casos de doença extra-ocular, quatro eram unilaterais, e um bilateral. Um paciente apresentou metástase no Sistema Nervoso Central (SNC) na TC. Dois pacientes apresentavam uma massa externa ocular que após biopsia, confirmou histologicamente o diagnóstico de Rb. Outros dois pacientes, que já haviam sido submetidos a enucleação em outros serviços, apresentavam nódulos cervicais que após biopsia, também confirmaram o diagnóstico de Rb. As idades em ordem decrescente foram 8 anos, 5 anos, dois casos com 3 anos e um caso com 2 anos e sete meses de idade. Todos foram tratados com quimioterapia sistêmica com protocolos

5 Resultados

especiais para invasão do SNC (Anexo C). Duas crianças que apresentavam exteriorização do tumor foram enucleados após a quimioterapia. Todos receberam radioterapia fracionada na órbita e dois, radioterapia crânio-espinal. Todos faleceram. O resumo dos dados obtidos podem ser observados no Quadro 5.

Quadro 5: Resumo dos casos do Grupo 3.

Nº	Iniciais	Sexo	Idade dx	Lat	Apresentação	TC+AVPED	Tratl	Olho enuc	Seguim	Nervo	Data óbito	Estado
42	RSC	M	106m	U	leucocoria	Extra-ocular	QT+RT+cir	D(f)	30m	MC	01/09/2003	AM
43	JBS	F	46m	U	massa ext	Extraocular	QT+Enuc	D	33m	MC	18/9/2005	TO
44	SG	M	31m	U	leucocoria	Extra-ocular	enuc+rt	E(f)	23m		01/09/2000	MA
45	JSA	F	62m	B	leucocoria + BAV	Extra-ocular	QT+RT	Não	5m		25/4/2005	TO
46	CSM	F	36m	U	massa ext	Extra-ocular	Enuc+QT+RT	D	9m	CMC	01/05/2005	PA

M- masculino, F- feminino, B- bilateral, U- unilateral, Lat- lateralidade, dx- Diagnóstico, D- direito, E- esquerdo L- nervo óptico livre de infiltração, ML- nervo óptico comprometido e margem cirúrgica livre, MC- nervo óptico e margem cirúrgica comprometidos, Enuc- enucleação, QT- quimioterapia, RT- radioterapia, Trat 1 - tratamento inicial, TC+ AVPED- Tomografia de Crânio e Avaliação Pediátrica, m- mês. BAV- baixa acuidade visual, massa ext.- Rb após ruptura do olho e exposição extra-ocular, — não localizado o exame anátomo-patológico. (f)- enucleação já realizada previamente fora do Cerof/HAJ. Não- Enucleação não realizada.

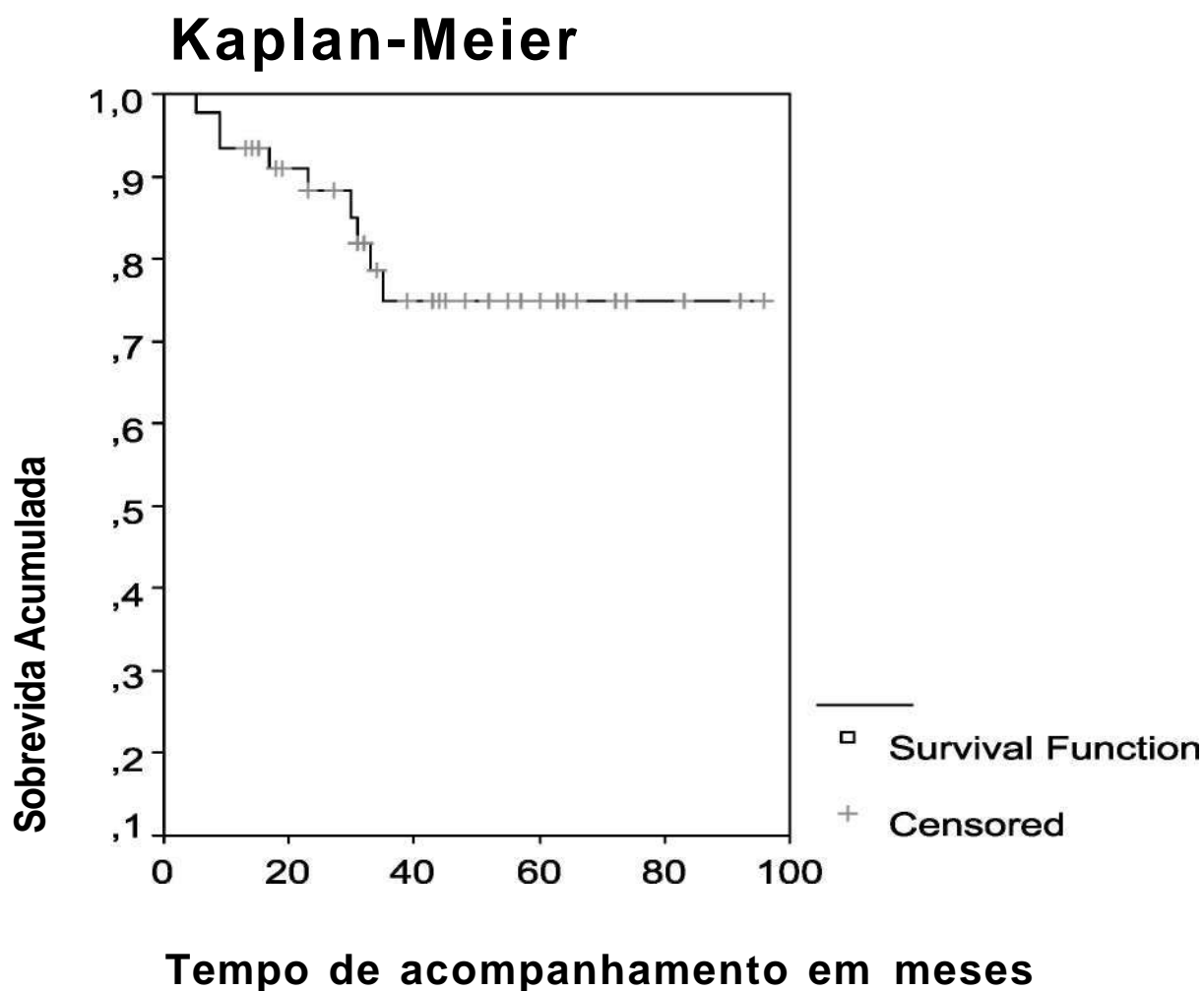
O acompanhamento dos pacientes variou de 5 meses à 8 anos, com tempo médio de 38,7 meses (3 anos e 2,7 meses). Quarenta e cinco casos (97,8%) seguiram rigorosamente o protocolo de tratamento e acompanhamento. Houve 1 caso de abandono de tratamento, por opção dos pais, que acabou retornando com doença extra-ocular (Grupo 2). Todos os casos têm mais de um ano de acompanhamento, exceto os casos: 41, 45 e 46, que faleceram antes de completar um ano de acompanhamento. O tempo médio de sobrevivência na amostra estudada (46 pacientes) foi de $77,78 \pm 5,34$ meses (limitada a 96 meses), calculado pela curva de Kaplan-Meier ilustrada no gráfico 1. Dos 46 pacientes incluídos na amostra 37 (80,4%) sobreviveram, ocorreram 9 óbitos (19,5%) durante o período do estudo.

Quatro casos foram incluídos com enucleação já realizada em outros serviços,

5 Resultados

dois casos no Grupo 2, e dois casos no Grupo 3. Dois apresentavam acompanhamento irregular em sua instituição de origem e procuraram o HAJ devido à extensão extra-ocular. Os outros dois casos foram devidamente encaminhados pela sua instituição de origem para quimioterapia no HAJ, devido à proximidade do local de residência da família das crianças.

Gráfico 1: Curva de Kaplan-Meier:



Todas as crianças encaminhadas para avaliação foram classificadas e tratadas segundo critérios pré-estabelecidos. Dificuldades operacionais no funcionamento do Sistema Único de Saúde se traduziram em pequeno atraso na realização das tomografias, sem prejuízo para o resultado final.

Trinta e sete pacientes (81%) são procedentes da região Centro-Oeste, representando bem a região em que estão situados os dois Centros de Referência (CEROF e HAJ). Oito (17%) são procedentes da região Norte e um da região Nordeste (2%), que devido à falta de serviços de referência em Rb, são normalmente encaminhados pelo SUS para Goiás ou São Paulo. Não foram atendidos pacientes, durante o período do estudo, que fossem procedentes das regiões Sudeste ou Sul.

Semelhantes a publicações anteriores (ABRANSON, 2004), o retinoblastoma não apresentou predileção por sexo, ou diferença de acometimento entre os olhos nesta amostra. A história familiar de Rb em todos os casos estudados foi negativa (100%), é descrita na literatura entre 7 a 10% dos casos (WONG, et al., 1997). Segue padrões de incidência de casos esporádicos (67,4%), quanto à lateralidade, 32,6% dos casos foram bilaterais, compatíveis com as estatísticas internacionais para a doença, 30 a 40% bilaterais (PARKIN, 1988). Uma criança apresentou a associação do Rb com síndrome de Down, não sendo observada nenhuma particularidade na evolução ou na resposta ao tratamento neste caso. SATGE et al., (2005) especulam sobre esta associação.

A média de idade ao diagnóstico foi de $31,4 \pm 27,2$ meses, em contraste com a média americana que é de 18 meses (RUBENFELD et al., 1986), sendo que 90% de todos os casos de Rb nos EUA são diagnosticados antes dos 5 anos de idade. SHIELDS (1991), em uma amostra de 400 pacientes atendidos consecutivamente, 34 tinham mais de 5 anos na consulta inicial (8,5%), 26 eram unilaterais esporádicos.

5 Discursão

RODRIGUES et al. (2004) em uma revisão de 327 prontuários em São Paulo, Brasil, constatou uma média de 25 meses para diagnóstico do Rb.

Na presente avaliação, notaram-se seis crianças com Rb e idade superior a cinco anos (13%), sendo 4 com mais de 8 anos de idade. Cinco casos unilaterais esporádicos e um bilateral com doença extra-ocular já na primeira avaliação. Os casos unilaterais foram enucleados, 2 necessitaram de quimioterapia devido a invasão do nervo óptico e um evoluiu com massa cervical e órbita. O caso bilateral também foi a órbita devido à invasão do SNC. É de conhecimento dos especialistas e descrito na literatura, a gravidade dos casos de Rb em crianças com idade avançada. ERWENNE & FRANCO (1989) demonstraram que o diagnóstico tardio e a idade avançada aumentam as chances da doença extra-ocular e a necessidade de tratamentos mais agressivos.

Em contraste, quando observados apenas os pacientes com possibilidade de preservação da visão, a média de idade desta amostra foi de 18,5 meses. ERWENNE, em 2001 em uma série de 188 pacientes com Rb, tratou 62, dentre estes a média de idade era de 16,9 meses.

A leucocoria foi o sinal mais presente neste estudo, ocorrendo em 91% dos pacientes. Este sinal está relacionado com o estágio intra-ocular avançado Va e Vb (RE), quando pode ser observado mais comumente. É descrito em 56% dos pacientes, em uma revisão de 1265 pacientes em Nova York (ABRANSON et al., 1998). Na literatura nacional, RODRIGUES et al. (2004) mostraram que 79% das crianças tinham como principal queixa a leucocoria. ABRAMSON et al. (2003) em um estudo retrospectivo de 1831 pacientes com retinoblastoma (desde 1914 a junho de 2000) correlacionaram a leucocoria com a sobrevivência dos pacientes (> 86%, em 5 anos), mas com pobre preservação ocular (4%, nos unilaterais e 29% nos bilaterais, em 5 anos).

5 Discursão

O estrabismo foi o segundo sintoma mais comum, porém nesta amostra foi referido apenas em associação a leucocoria. Ocorreram 4,2% de casos com tumoração externa e 2,2% com baixa acuidade visual associada a dor ocular. Estes sintomas estão descritos em porcentagens semelhantes em estudos relacionados com o atraso do diagnóstico (RODRIGUES, 2004 e BUTROS, 2002).

Esta amostra indica que em quarenta e três casos (93.4%) os sintomas foram notados pelos familiares. Os outros três casos (6.6%) foram diagnosticados, sem queixas específicas, pelo oftalmologista, sendo um caso através da ultra-sonografia, que mostrou a presença do tumor em uma criança com queixa de dor e baixa acuidade visual e biomicroscopia apresentando edema de córnea e glaucoma que dificultavam a observação do fundo de olho. Uma criança foi examinada devido ao antecedente de rubeola congênita e anoftalmia, sendo localizados dois tumores no olho contra-lateral. Na terceira criança, com cinco anos de idade e queixa de baixa acuidade visual em um dos olhos (20/40), foi identificado um tumor periférico nasal. ABRAMSON et al. (2003) referem 80% de detecção dos sinais e sintomas pela família e amigos, 10% pelos oftalmologistas e 8% pelos pediatras. Explica-se esta diferença pelo fato do exame do reflexo vermelho não ser rotina entre os pediatras. Acredita-se que 80% dos casos de retinoblastoma podem ser diagnosticados precocemente. A Academia Americana de Pediatria (FIERSON et al., Pediatrics, 2002) recomenda que o exame do reflexo vermelho seja realizado, aos dois meses de idade, em todas as crianças, pelos pediatras.

No passado, a quimioterapia era reservada para tumores invadindo nervo óptico e órbita e com metastases cerebrais. Recentemente, a quimioterapia tem surgido como a grande arma no tratamento do retinoblastoma, particularmente no manejo de doença intra-ocular. A utilização de protocolos de quimioterapia utilizando Vincristina, carboplatina e etoposide têm efeito terapêutico significativo na redução tumoral,

5 Discursão

possibilitando um tratamento adjuvante (tratamento combinado) mais conservador (SHIELDS et al., 1997). MENDELSON et al, (1998) mostraram a penetração da quimioterapia intravenosa no vítreo e no espaço subretineano, através de estudo experimental em olhos normais de primatas. SHIELDS et al. em 2002, demonstraram que a combinação da quimioterapia com terapias locais como laser e crioterapia podem salvar o globo ocular de crianças com Rb em estádios entre I a IV, em até 85% dos casos, e em 47% dos casos classificados no grupo V. ERWENNE et al. (2003) publicaram em recente artigo em que 53,8% dos olhos em estágio Va e 25,9% Vb de pacientes com Rb bilateral foram preservados com quimioterapia associada a tratamentos locais (laser e crioterapia), dos 15 pacientes tratados com Rb unilateral e estádios entre I e IV, somente quatro olhos foram preservados e nenhum caso com estágio V foi preservado em pacientes com Rb unilateral.

Dos 55 olhos examinados no presente estudo, 89% já se apresentavam em estádios muito avançados, segundo a classificação RE. Mesmo assim, sete crianças componentes do grupo 1, com comprometimento ocular bilateral e uma criança com comprometimento unilateral tiveram um de seus olhos preservados. O uso da quimiorredução associada aos tratamentos locais permitiu, nestes casos, a manutenção do olho além da preservação de acuidade visual útil. Sabe-se que quanto mais avançado o estágio do tumor, menor a chance de sucesso com a quimiorredução (SHIELDS et al., 2002, ERWENNE et al., 2003). A acuidade visual final vai depender, na maioria das vezes, do acometimento ou não da região macular (SHIELDS et al, 2005). Nesta amostra todos os casos sem acometimento macular obtiveram acuidade visual de 20/20 (figura 17 e 18) em sua última visita. Um caso com acometimento parcial da mácula (figura 12), obteve 20/40, e outro 20/80 (figura 14). Os casos onde a macula estava totalmente acometida permaneceram com acuidade entre 20/400 e percepção de vultos.

5 Discursão

O tratamento conservador (sem enucleação) de crianças com retinoblastoma unilateral é uma opção para casos selecionados e de estádios menos avançados (SHIELDS et al., 2002). Em nossa amostra um dos casos apresentava dois pequenos tumores fora da área macular que foram controlados com laserterapia, e evoluiu com acuidade visual de 20/20. O outro caso tinha acuidade pré-operatória de 20/40, apresentando um tumor periférico avançado., sendo utilizada a quimiorredução, laser, e radioterapia. Houve controle do tumor por dois anos, porém apresentou hemorragia vítrea e atrofia ocular, sendo indicada a enucleação.

Dos 46 dos casos avaliados neste estudo, foram constatadas a invasão do nervo óptico além da lâmina crivosa em 20 pacientes, através dos exames anátomo-patológicos após a enucleação. Apenas um destes pacientes apresentava invasão do SNC detectada pela tomografia de crânio e órbita. Nenhuma invasão do nervo óptico foi detectada pela tomografia. Este achado alerta o profissional para que não descarte a possibilidade de invasão do nervo óptico ou da margem cirúrgica, mesmo diante dos resultados da TC. Somente após a leitura do laudo histopatológico os pais devem ser orientados sobre a necessidade ou não do tratamento complementar com quimioterapia ou radioterapia e sobre o conseqüente prognóstico. Diante desta dificuldade, alguns autores defendem o uso da Ressonância Nuclear Magnética como rotina, para melhor avaliar o nervo óptico no período pré-operatório (MURPHREE, 2005). Infelizmente esta não é uma realidade possível no sistema de saúde pública vigente no País.

Entretanto, devido à boa extensão do nervo óptico obtida na enucleação, dos 20 pacientes onde foram constatadas invasões do nervo óptico além da lâmina crivosa, a margem cirúrgica foi comprometida em cinco casos. Um caso que já apresentava invasão do SNC, e outro com metástase à distância, evoluíram ao óbito apesar de todos os tratamentos disponíveis. Os outros três casos (RE Vb) foram submetidos à

5 Discursão

quimioterapia pós-operatória. Uma das crianças evoluiu sem progressão tumoral, não apresentando complicações nos últimos cinco anos de acompanhamento, as outras duas faleceram, devido à infiltração do SNC, sem resposta ao tratamento.

Houve um caso que apresentou invasão massiva de coróide no exame anátomo-patológico após a enucleação. Este caso foi tratado com quimioterapia pós enucleação e, na última visita de acompanhamento, 18 meses após tratamento, não foram verificadas recidivas ou metastases. Por considerar que a invasão do nervo óptico ultrapassando a lâmina crivosa e a invasão massiva da coróide são fatores de risco, a maioria dos autores adota a realização da quimioterapia profilática (UUSITALO et al., 2001).

Outra constatação importante, e que mostra o acompanhamento adequado dos pacientes, são os dados do seguimento clínico da amostra. Excetuando os nove pacientes que faleceram e dois pacientes que mantêm acompanhamento em outros serviços, 34 pacientes tiveram sua última consulta no ano de 2006, apenas um que já está em esquema de acompanhamento anual, foi visto no ano de 2005. Todos os pacientes seguiram, estritamente o protocolo de acompanhamento, não havendo perda de seguimento.

A análise dos casos mostra a presença de cinco pacientes com doença extra-ocular identificada na primeira consulta (grupo 3). Há relatos de sobrevida para tais pacientes quando tratados com exenteração e radioterapia (Reese, 1963). No presente estudo, o desfecho foi letal em todos os casos. Todos os casos tinham mais de três anos de idade e o plano terapêutico que envolvia quimioterapia para redução da proptose e da tumoração externa, seguida de radioterapia externa na órbita, não foi suficiente diante do envolvimento do sistema nervoso central. A mesma resposta foi citada por NAMOUNI, 1997. No grupo 2 ocorreram quatro óbitos, sendo 2 que apresentavam invasão do nervo com margem cirúrgica comprometida e 2 com invasão

5 Discursão

do nervo com margem cirúrgica livre. Em um destes casos houve abandono do tratamento, o que provocou a progressão do tumor. Observa-se que em todos os casos em que houve evolução ao óbito, os pacientes tiveram diagnóstico tardio e já com invasão do nervo óptico, constatada após a enucleação imediata. Nenhum destes pacientes foi submetido a quimiorredução. Sete casos tinham apresentação unilateral. A média de idade ao diagnóstico foi de 44,4 meses (3 anos e 8 meses). Justifica-se a afirmação de que o fator mais importante no tratamento do Rb é a percepção dos sinais iniciais da doença (KNUDSON, 1976), o que se confirma com os dados de MESSMER, (1991) quando informam que 67% dos casos com comprometimento da margem cirúrgica desenvolveram doença metastática e, quando esta invade o SNC a sobrevida é, em média de 5,8 meses (MACKEY, 1984). Utilizando um protocolo com altas doses de quimioterapia (carboplatina, tiotepa com ou sem etoposide), transplante autólogo de medula e radioterapia, DUNKEL et al., 2000 lograram sobrevida de mais de 46 meses para quatro crianças.

Destacam-se neste estudo quatro casos de crianças indígenas, que foram todas a óbito. Três delas chegaram ao serviço para primeira avaliação apresentando doença extra-ocular. A outra mostrava um tumor intra-ocular em estágio Va, onde após a enucleação constatou-se a invasão do nervo óptico e margem cirúrgica livre. Foi submetido a quimioterapia, mas apresentou invasão de células tumorais no liquor, evoluindo também para o óbito. Atribui-se tal insucesso a fatores sociais, econômicos, educacionais e culturais, que justificaram a busca tardia de tratamento.

O risco para o desenvolvimento de outros tumores, a médio e longo prazos, é uma importante complicação no uso da quimioterapia. O uso do Etoposide está relacionado com a instalação de leucemia (SHIELDS et al. 1997). A radioterapia parece estar associada a maior incidência de tumores não-oculares (ABRANSON, 1998). Nenhum dos pacientes acompanhados no presente estudo foi submetido à radioterapia

5 Discursão

externa antes de um ano de idade. Logo, as chances de desenvolvimento do segundo tumor se igualam em relação às de uma criança com tumor germinal, não submetido à radioterapia. O curto período de seguimento dos casos impede a avaliação referente aos efeitos e às complicações tardias do tratamento.

Dos 46 pacientes, 43 tiveram a suspeita diagnóstica feita pelos pais. O fato de que em 93,4% dos casos os sinais e sintomas tenham sido percebidos pelos familiares mostra a ineficácia das ações preventivas em oftalmologia e aponta para a necessidade de educação continuada que apóie os profissionais médicos (principalmente pediatras) na realização sistemática de exames de triagem.

A média de idade ao diagnóstico 31,4 meses, cinco casos com doença extra-ocular e 89,2% dos olhos em estágio V na primeira consulta, e a alta incidência de óbitos nos casos avançados, mesmo com todos os tratamentos disponíveis empregados, indicam a necessidade de campanhas de alerta sobre o retinoblastoma visando o grande público. Outra medida importante é a educação continuada para profissionais da área de saúde, enfocando as ações preventivas, a necessidade de diagnóstico precoce e a efetividade do tratamento oportuno, no intuito de reduzir os índices de mortalidade e minimizar as seqüelas deixadas pela doença.

Os dados aqui registrados estão limitados pelos aspectos metodológicos do projeto e se caracterizam como uma primeira aproximação na visão mais coletiva da evolução dos casos. Por se tratar de um estudo descritivo identifica-se como uma atividade destinada a reunir informações sobre o tema, mobilizar os profissionais para a adoção de novas alternativas terapêuticas e incitar o sistema de saúde a se preocupar com o diagnóstico oportuno.

7 Conclusões

- Descrever as formas de apresentação dos casos de retinoblastoma em dois serviços de referência de tratamento de alta complexidade em trabalho integrado.

Das 46 crianças com Rb, 25 eram do gênero masculino (54,3%) e 21 do gênero feminino (45,7%). Trinta e um casos foram unilaterais (67,4%) e quinze bilaterais (32,6%). Nos casos unilaterais, não houve diferença na localização direita ou esquerda do tumor. A idade do diagnóstico do Rb variou entre 2 meses e 115 meses. A média de idade ao diagnóstico foi de $31,4 \pm 27,2$ meses, sendo $37,4 \pm 29,6$ meses entre os casos unilaterais e $19,1 \pm 16,3$ meses entre os bilaterais. Seis pacientes apresentavam mais de cinco anos, sendo três casos com mais de oito anos de idade, um caso com mais de nove anos, dois casos com mais de cinco anos de idade. Cinco pacientes foram diagnosticados até os seis meses de idade, sendo três bilaterais e 2 unilaterais.

58,7% dos pacientes eram procedentes do estado de Goiás. Quatro crianças eram provenientes de diferentes tribos indígenas distribuídas em diferentes estados.

Não houve referência à história familiar de retinoblastoma. As queixas que levaram estes pacientes ao consultório médico foram em 67,4% dos casos, a leucocoria isolada, seguidas pela leucocoria associada à baixa acuidade visual (17,4%), leucocoria associada ao estrabismo (6,5%) e a proptose ou tumoração externa (4,3%), além de um caso por anoftalmia contralateral (2,2%) e outro por baixa acuidade visual associada à dor ocular (2,2%). Em quarenta e três casos (93,4%), os sinais e sintomas foram notados pelos familiares. Três casos (6,6%) foram diagnosticados ao acaso pelo oftalmologista.

7 Conclusões

- Avaliar a sobrevida dos pacientes após o protocolo de tratamento instituído.

Dos 46 pacientes incluídos no estudo, 37 (80,4%) permaneceram vivos até o final do estudo. Pudemos constatar a ocorrência de nove óbitos (19,5%). Cinco com doença extra-ocular na primeira consulta (quatro casos unilaterais e 1 caso bilateral). Os outros quatro óbitos ocorreram em casos intra-oculares. Dois casos estágio Vb e dois casos estágio Va, sendo um deles por abandono de tratamento.

- Avaliar a função visual dos olhos com retinoblastoma macular e extra-macular após o protocolo de tratamento conservador.

Nos 3 casos com tumor extra-macular a acuidade visual corrigida final foi de 20/20. Nos casos com tumor macular a acuidade visual corrigida final variou entre 20/40 a vultos, sendo dois casos com 20/40, um caso com 20/80, um caso com conta dedos e um caso com vultos.

- Oferecer subsídios à formulação de políticas públicas para crianças portadoras de retinoblastoma.

Constatou-se indicadores muito abaixo do padrão ideal do diagnóstico precoce, necessários para prevenção do óbito e preservação da visão (diagnóstico inicial percebido em 93,4% dos casos pela família e somente 6,6% pela equipe de saúde, média de idade elevada ao diagnóstico: 31,4 meses, alta taxa de mortalidade, mesmo com tratamento de alta complexidade: 19,5%). Esses indicadores sinalizam para a necessidade premente de campanhas públicas de conscientização, além de educação e capacitação das equipes de saúde e a disponibilidade de maiores recursos financeiros pelos gestores, de forma a facilitar o diagnóstico e tratamento da população que utiliza a rede pública de assistência.

Anexo A: Protocolo usado para coleta dos dados dos pacientes estudados.

PROCOLO DE PACIENTES COM RETINOBLASTOMA

Dados pessoais

Nome: _____ Iniciais: _____

Protuário: _____ Sexo: ____ (1 = masculino, 2= feminino)

Data Nascimento: _____ (Dia/Mês/Ano)

Estado: _____ (1 =GO, 2= MT, 3=MS, 4=DF, 5=TO, 6=outros)

Dados oftalmológicos

Data da primeira consulta com oftalmologista: _____ (Dia/Mês/Ano)

Lateralidade: _____ (1 =unilateral, 2=bilateral, 3= trilateral)

Olho comprometido: _____ (1 =olho direito, 2= olho esquerdo, 3= ambos os olhos)

Estadiamento do pior olho na apresentação(Reese & Ellsworth):_(I a V)

Sintomas: _____ (1=leucocoria, 2=leucocoria+estrabismo, 3= leucocoria+baixa de visão, 4=proptose, 5=bufalmo, 6=phthisis, 7=outros)

Suspeita ou diagnóstico por: _____ (1 =pais, 2= pediatra, 3=oftalmologista)

Antecedentes familiares: _____ (1 =não, 2=sim)

Achados na tomografia computadorizada: _____ (1= tumor intraocular, 2=comprometimento nervo óptico, 3=metástase de crânio)

Tratamento inicial: _____ (1 =enucleação, 2=laser, 3=QT ,4=RT)

Olho enucleado: _____ (1=olho direito, 2= olho esquerdo, 3= ambos os olhos,4=preservado)

Anátomo-Patológico/ Nervo Óptico: _____ (1= NO livre, 2= NO comprometido/margem cirúrgica livre, 3= margem cirúrgica comprometida)

8 Anexos

Tratamento Complementar: _____ (1 = não, 2= sim)

Situação do Tratamento: _____ (1 =finalizado, 2=em tratamento)

Tempo de seguimento: _____ (em meses)

Óbito: _____ (1 =não, 2=sim)

Anexo B: Técnica usada para arquivo de imagens:

A documentação fotográfica em casos de retinoblastoma é bastante complexa. As crianças são pequenas, muitas vezes ainda de colo. Nem sempre se consegue posicionar a cabeça e os olhos da criança no retinoscópio. Para se adquirir uma boa imagem é necessário um fotógrafo muito experiente, rápido, e com muita paciência. Os pais devem ser orientados e deve-se solicitar seu consentimento. Quando a criança estiver muito irritada e ou assustada deve-se prorrogar a tentativa da retinografia. A outra opção existente é o "Retcam®", equipamento bastante sofisticado e de alto custo, ainda não disponível no Brasil. Devido a todas estas dificuldades desenvolvemos uma técnica pra facilitar a documentação, e dar mais conforto as crianças, evitando a traumática experiência no retinógrafo.

Durante o exame sob narcose, utilizamos o oftalmoscópio binocular indireto acoplado em uma camera de 1 ccd (Opto), de captação de imagem com saída composta. Esta imagem é gravada em um a fita VHS, ou SVHS, com auxílio do vídeo cassete comum. Cada criança tem seu exame e pós-operatório do laser, quando indicado, arquivado em uma fita.

Quando necessário pode-se fazer a conversão da imagem de fita VHS para arquivo digital (MPG), através de uma ilha de edição, utilizando-se o programa Adobe Premiere. Com o mesmo programa é possível exportar fragmentos da gravação, transformando em imagens congeladas e em arquivos de fotos tipo JPG. A qualidade da imagem pode ser ainda melhorada usando-se o Photo shop. Anexo

8 Anexos

C: Protocolos de quimioterapia:

1 -Quimiorredução:

Carboplatina 350 mg/m² D1

Vincristina (Oncovin) 1,5 mg/m² D1

Ambulatorial, com intervalos a cada 21 dias

Número de ciclos: 4 a 6 ciclos (de acordo com a resposta clínica)

2 - Quando há invasão do nervo óptico (além da lâmina crivosa):

A-Com margens cirúrgicas livres:

Carboplatina 350mg/m² D1

Etoposide (Vepeside) 150 mg/m² D1 - D2

Methotrexate 12 mg I ntratecal D1

Ambulatorial, com intervalos a cada 21 dias

Número de ciclos: 6 ciclos

B - Com margens cirúrgicas livres:

Carboplatina 350mg/m² D1

Etoposide (Vepeside) 150 mg/m² D1 - D2

Radioterapia Externa 46 Gy

Ambulatorial, com intervalos a cada 21 dias

Número de ciclos: 6 ciclos

3 - Quando há invasão do SNC ou metástases a distância:

A-Primeira Fase:

3 ciclos de:

Ifosfamida 1,5g/m²/dia 3 dias

Etoposide (Vepeside) 100 mg/m²/dia 3 dias

Methotrexate 12mg intratecal 1o dia

8 Anexos

B-Segunda Fase:

9 ciclos de quimioterapia alternando entre:

Cisplatina 90mg/m² 1o dia

Teniposide 100 mg/m² 2o dia

Ifosfamida 1,5 evg/m² 3 dias

Etoposide (Vepeside) 100 mg/m² 3 dias

Methotrexate 12 mg intratecal 5 doses

Intervalos de 21 dias, sob regime de internação

C -Terceira Fase:

Vincristina 1,5mg/m² D1

Adriamicina 30mg/m² D1

Ciclofosfamida 500mg/m² D1

Methotrexate 12mg intratecal 5 doses

Total de 4 ciclos

Intervalos de 21 dias, sob regime de internação

Radioterapia local e de SNC

(crânio e neuro-eixo) quando infiltração liquórica

Anexo D: Técnica de Enucleação (LEVINE 1988, MURPHREE 2005).

1. Paciente colocado em decúbito dorsal, sob anestesia geral.
2. Colocação de campos estéreis e blefarostato.
3. Observação do tumor com Oftalmoscópio binocular Indireto e confirmação do olho a ser enucleado.
4. Peritomia 360o, ao nível do limbo, e dissecação dos músculos extraoculares

8 Anexos

seguido de reparo dos mesmos com fio de seda 6.0, após dissecação da cápsula de Tenon do bulbo ocular.

5. Sutura das margens dos músculos com fio Vicryl 6.0 e em seguida desinserção dos músculos do bulbo ocular.

6. Dissecação dos músculos oblíquos superiores e inferiores seguidos de secção do músculo e liberação dos cotos para retração espontânea.

7. Colocação de tesoura de enucleação com ponta romba na órbita nasal ou temporal (dependendo do espaço em cada caso), identificando o nervo óptico.

8. Secção do nervo óptico afastando ao máximo a tesoura para obtenção do maior coto de nervo óptico possível.

9. Compressão mecânica manual, com gazes, do fundo da órbita para vasoconstricção, até obter-se a parada do sangramento, seguida de cauterização dos cotos sangrantes com eletro-cautério.

10. Revestimento do implante de metil metacrilato (esfera lisa), utilizando como envoltório, esclera autóloga suturada com fio nylon 6.0, preparada previamente pelo Banco de Olhos do CEROF. A escolha da esfera depende do melhor preenchimento possível da cavidade orbitária, sem causar tração na sutura da cápsula de Tenon e conjuntiva. SHIELDS, 2006 recomenda que em crianças de até 6 meses utilize-se o implante número 16. Entre 6 meses e 5 anos, o implante número 18 e acima de 5 anos de idade o implante número 20.

11. Colocação do implante revestido por esclera dentro da órbita e sutura dos músculos retos (superior, inferior, lateral e medial) com fio Vicryl 6.0, pontos contínuos ancorados na esclera.

12. Sutura da cápsula de Tenon envolvendo todo o implante com fio Vicryl 6.0 com pontos simples separados.

13. Sutura da conjuntiva bulbar com fio Vicryl 6.0, pontos contínuos ancorados.

14. Curativo levemente compressivo com colírios e pomadas antibióticas.

9 Referências Bibliográficas

- ABRAMSON DH, BEAVERSON K, SANGANI P, VORARA, LEETC, HOCHBERG HM, KIRSZROT J, RANJITHAN M. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*. 2003; 112(6): 1248-55.
- ABRAMSON DH, FRANK CM, SUSMAN M, et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*. 1998;132:505-8.
- ABRAMSON DH, LAWRENCE SD, BEAVERSON K, LEE TC, ROLLINS IS, DUNKELIJ. Systemic carboplatin for retinoblastoma: change in tumor size over time. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(12): 1616-9.
- ABRAMSON DH, SCHEFLERAC. Update on retinoblastoma. *Retina*. 2004; 24(6):828-850.
- ANTONELI CBG, STEINHORST F, RIBEIRO KCB, ERWENNE CM, NOVAES PE, ARIAS V, BIANCHI A. Evolução da terapêutica do retinoblastoma. *Arq Bras Oftalmol*. 2003;66(4):401-8.
- BALMER A, GAILLOUD C. Retinoblastoma: diagnosis and treatment. Including a clinical study. In: Straub W, editor. *Turning points in cataract formation, syndromes, and retinoblastoma*. New York: Karger; 1983; 36-96.
- BEDFORD MA, BEDOTTO C, MACFAOUL PA. Retinoblastoma. A study of 139 cases. *Br J Ophthalmol*. 1971; 55:19-27.
- BINDER PS. Unusual manifestations of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1974; 77:674.
- BURNIER JP, ALMEIDA AA. Oftalmologia na infância. Relatório apresentado no X congresso Brasileiro de Oftalmologia, em Poços de Caldas (07/07/1958). *Arq IPB*. 2005;47:9-25.
- BUTROS LJ, ABRAMSON DH, DUNKEL IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: Analysis of Degree, Cause, and potential consequences. *Pediatrics*. 2002; 109(3):45.

9 Referências Bibliográficas

- CARBAJALUM. Observations on retinoblastoma. Am J Ophthalmol. 1958.
- COSTA, JR. Retinoblastoma bilateral e sementes vítreas. Apresentação de Caso Clínico. 1o Simpósio Internacional de Retinoblastoma. Campinas, 2003.
- COSTA, JR. Retinoblastoma bilateral e sementes vítreas. Apresentação de Caso Clínico. XXXIII Congresso Brasileira de Oftalmologia; Fortaleza, 2005.
- COSTA, JR. Retinoblastoma na órbita. Apresentação de Caso Clínico. XXX International Congress of Ophthalmology; São Paulo, 2006.
- CURADO MP, BRAGA PE, LATORRE MR. Tumores na infância: Tendências e análise de sobrevida em Goiânia (1989-1996). 2000; 92p.:il.
- DEMIRCI H, SHIELDS CL, MEADOWS AT, SHIELDS JA. Long-term visual outcome following chemoreduction for retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 2005; 123(11):1525-30.
- DEVASSASS. The incidence of retinoblastoma. Am J Ophthalmol. 1975; 80:263.
- DUNKELL IJ, ALEDO A, KERNAN NA, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. Câncer. 2000; 89:2117.
- ERWENNE CM, ANTONELLI CBG, MARBACK EF, NOVAES PE. Tratamento conservador em retinoblastoma. Arq Bras Oftalmol. 2003; 66(6):791-5.
- ERWENNE CM, FRANCO EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. Ophthalmic Pediatr Genet. 1989; 10(3): 179-84.
- FIERSON W, EISENBAUMAM, FREEDMANHL, et al. Red reflex examination in infants. Pediatrics. 2002; 109:980.
- FILHO JPS, MARTINS MC, TORRES VL, DIAS ABT, LOWEN MS, PIRES LA, ERWENNE CM. Achados histopatológicos em retinoblastoma. Arq Bras Oftalmol. 2005; 68(3):327-31.
- GALLIE BL, TRUONG T, HEON E, et al. Retinoblastoma ABC classification survey. In: 11th International symposium; 2003; Paris, France; 2003.
- GÜNDÜZ K, SHIELDS CL, SHIELDS JA, MEADOWS AT, GROSS N, CATER J,

9 Referências Bibliográficas

- NEEDLE M. The outcome of chemoreduction treatment in patients with reese-ellsworth group V retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116(12):1613-1617.
- KAPLAN EL, MEIER R Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53:457-81.
- KARCIOGLU ZA, AL-MESFER SA, ABOUD E, JABAK MH, MULLANEY PB. Workup for metastatic retinoblastoma. A review of 261 patients. *Ophthalmology.* 1997; 104(2):307-12.
- KHELFAOUI F, VALDIRE RAUPERINA, QUINTANAE, MICHON J, PACQUEMENT H, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma, A retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer.* 1996; 77(6): 1206-13.
- KINGSTON JE, HUNGERFORD JL, MADREPERLA SA, et al. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114:1339.
- KNUDSON AG. Genetics and the etiology of childhood cancer. *Pediatr Res.* 1976; 10:513.
- LABIB MA, EL-GAMMALY, EL-AGUIZYH. Retinoblastoma; unusual presentation. *Bull Ophthalmol Soc Egypt.* 1975; 68:385.
- MACKAY CJ, ABRAMSON DH, ELLSWORTH RM. Metastatic patterns of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102(4):391 -6.
- MENDELSON ME, ABRAMSON DH, MADDEN T, et al. Intraocular concentrations of chemotherapeutic agents after systemic or local administration. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116:1209-12.
- MESSMER EP, HEINRICH T, HOPPING W, et al. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology.* 1991; 98:136.
- MIETZ H, HUTTON WL, FONT RL. Unilateral retinoblastoma in an adult: report of a case and review of the literature. *Ophthalmology.* 1997; 104(1):43-7.

9 Referências Bibliográficas

MIRRAAP, LATORRE MRDO, VENEZIANO DB. Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no município de São Paulo. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.

MURPHREE AL, SAMUEL MA, HARBOUR JW, MANSFIELD NC. Retinoblastoma. Ryan SJ, ed Retina 3a Ed. St. Louis: Mosby-Year, 2005,557-607.

MURPHREE AL, VILLABLANCA JG, DEEGAN WF, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 1996; 114:1348.

NAMOUNI F, DOZ F, TANGUY ML, 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. Europ Jour Cancer. 1997; 33(14):2368-75.

OHNISHI Y, YAMANA Y, MINEI M, et al. Snowball opacity in retinoblastoma. Jpn J Ophthalmol. 1982; 26:159.

ORJUELA M, CASTANEDA VP, RIDAURA C, ET AL. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development. Clin Cancer Res. 2000; 6:4010-16.

PALAZZI MA, YUNES JA, CARDINALLI IA, et al. Detection of oncogenic human papilloma virus in sporadic retinoblastoma. Acta Ophthalmol Scand. 2003; 81:396-98.

PARKIN DM, STILLER CA, DRAPER GJ, BIEBER CA. The international incidence of childhood cancer. Int J Cancer. 1988;42:511-20.

RODRIGUES EB, COSTAJR, BORGES JP, CIALDINIAP,AVILA MP. Retinoblastoma : Relato de caso. Pôster. Anais do XXVII Congresso da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo; São Paulo, 2002.

RODRIGUES KE, LATORRE M R, CAMARGO B. Atraso no diagnóstico do retinoblastoma. J Pediatr (Rio J). 2004 Nov-Dec;80(6):511 -6.

9 Referências Bibliográficas

RUBENFELD M, ABRAMSON DH ELLSWORTH RM, et ai. Unilateral vs. Bilateral retinoblastoma. Correlation between age at diagnosis and stage of ocular disease. *Ophthalmology*. 1986;93:1016.

SATGE D, SCHORDERET DF, BALMER A, BECK-POPOVIC M, ADDOR MC, BECKMANN JS, MUNIER FL. Association Down syndrome-retinoblastoma: anew observation. *Ophthalmic Genet*. 2005; 26(3): 151-2.

SEREGARD S, LUNDELL G, SVEDBERG H, KIVELAT. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology*. 2004; 111 (6): 1228-32.

SHETAA. Some aspects on the different clinical characteristics of retinoblastoma . *Bull Ophthalmol Soc Egypt*. 1971; 64:413.

SHIELDS CL, HONAVAR SG, MEADOWS AT, SHIELDS JA, DEMIRCI H, NADUVILATH TJ. Chemorredution for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(12): 1653-8.

SHIELDS CL, HONAVAR SG, MEADOWS AT, SHIELDS JA, DEMIRCI H, SINGH A, FRIEDMAN DL, NADUVILATH TJ. Chemorredution plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133(5):657-64.

SHIELDS CL, HONAVAR SG, SHIELDS JA, DEMIRCI H, MEADOWS AT, NADUVILATH TJ. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and sub-retinal seeds following chemorredution for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(4):460-4.

SHIELDS CL, MASHAYEKHI A, AU AK, CZYZ C, LEAHEYA, MEADOWS AT, SHIELDS JA. The international classification of retinoblastoma predicts chemorredution success. *Ophthalmology*. 2006. in press.

SHIELDS CL, MEADOWS AT, LEAHEYAM, SHIELDS JA. Continuing challenges in the

9 Referências Bibliográficas

management of retinoblastoma with chemotherapy. *Retina*. 2004; 24(6):849-862.

SHIELDS CL, SHELILA, CATER J, MEADOWS AT, SHIELDS JA. Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 105 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121 (11): 1571 -6.

SHIELDS CL, SHIELDS JA, NEEDLE M, et al. Combined chemorredution and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1997; 104 (12): 2101-11.

SHIELDS CL, SHIELDS JA, SHAH P. Retinoblastoma in older children. *Ophthalmology*. 1991; 98:395.

SHIELDS JA, PARSONS HM, SHIELDS CL, SHAH P. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1991; 28(6):338-40.

SINGH AD, SANTOS CM, SHIELDS CL, et al. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118:199.

TAMBOLI A, PODGOR MJ, HORM JW. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108(1):128-32.

TARKKANEN A, TUOVINEN E. Retinoblastoma in Finland 1912-1964. *Acta Ophthalmol*. 1971; 49:293-300.

UUSITALO MS, VAN KILL K, SCOTT IU, MATTHAY KK, MURRIATG, O'BRIEN JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(1):41 -8.

WONG FL, BOICE JD, ABRAMSON DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *Jama*. 1997 ;278:1262.

ZAKKAKA, YEE RD, FOOS RY. Retinoblastoma in a 12-years-old girl. *Ann Ophthalmol*. 1983; 15:88.

Purpose: Describe the presentation, treatment and outcome of 46 retinoblastoma cases examined in conjunction in two referral hospitals of the state of Goiás, Brazil, between June 1998 and August 2006.

Methods: The authors evaluated all patients with retinoblastoma admitted at two hospitals in Goiânia. Patients were divided in 3 different groups following RE classification at the first visit. Treatment included: enucleation, systemic chemotherapy, laser and radiotherapy, according each case and literature recommendation. Data were recorded (Excel) for statistical analyses.

Results: Forty six children were diagnosed with retinoblastoma (54,3% male) . The average follow-up was 38,7 months. Thirty one cases (67,4%) were unilateral, and 32,6% were bilateral. Leukocoria was the principal sign of 91 % of the cases. Extraocular disease was registered in five cases (four unilateral cases). Using Reese-Ellsworth staging for retinoblastoma, there were 51 % with group Va disease, 38,2% with group Vb disease, 3,6% with group 1Mb disease, and 1,8% of each stage: IV b, III a, II b, I b.

Conclusion: Vision was preserved in ten eyes with retinoblastoma. Three cases with extra-macular tumors showed best vision acuity of 20/20 (Snellen). Cases with macular tumors vary between 20/40 and count fingers. Nine deaths occurred during the period of the study. These data suggest that late diagnose (old age and advanced clinical presentation) is the major reason for the lethal outcome. Public educative programs are necessary for education of general population and health team.