

BMJ Best Practice

Retinoblastoma

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	37
Acompanhamento	38
Recomendações	38
Complicações	38
Prognóstico	40
Diretrizes	41
Diretrizes de diagnóstico	41
Diretrizes de tratamento	41
Recursos online	42
Nível de evidência	43
Referências	44
Imagens	49
Aviso legal	54

Resumo

- ◇ A malignidade intraocular mais comum em crianças.
- ◇ 90% de todos os casos de retinoblastoma são diagnosticados até os 3 anos de idade.
- ◇ A doença pode ser unilateral ou bilateral.
- ◇ O sinal mais comum apresentado é a leucocoria (reflexo branco pupilar), que geralmente pode ser observado em fotografias.
- ◇ Em 30% a 40% dos casos, a doença está associada a uma mutação das linhas germinativas do gene RB1, que provoca um aumento do risco associado de tumores não oculares secundários.
- ◇ A taxa de sobrevivência de 10 anos é de 99% em países desenvolvidos. Os pacientes de países em desenvolvimento geralmente apresentam extensão extraocular ou doença metastática com um prognóstico sombrio.
- ◇ Geralmente, o tratamento envolve quimioterapia (sistêmica ou intra-arterial), além de terapia focal com laser ou crioterapia. Em casos avançados, a enucleação pode ser necessária.

Definição

O tumor intraocular maligno mais comum em crianças.[1] Ele pode ser unilateral ou bilateral, familiar ou espontâneo, e em 30% a 40% dos casos é acompanhado por uma mutação germinativa do gene RB1.[2] Frequentemente, causa um descolamento de retina exsudativo com acometimento vítreo.

Epidemiologia

O retinoblastoma é raro. A incidência do retinoblastoma é de 1 em 12,000 a 30,000 nascidos vivos.[6] Nos EUA, surgem de 250 a 350 novos casos por ano. A incidência nos EUA é relativamente baixa, de 3.58 casos por ano a cada milhão de crianças com menos de 15 anos de idade. No Reino Unido, 50 e 60 crianças são diagnosticadas a cada ano, e o retinoblastoma corresponde a apenas 3 a cada 100 casos de câncer em crianças com menos de 15 anos.[7]

Há muitos anos, a idade mediana relatada no diagnóstico foi 18 meses, com a idade mediana de 12 meses no diagnóstico de casos bilaterais e de 24 meses em casos unilaterais.[8] Recentemente, entretanto, pesquisadores europeus questionaram a base nas quais essas suposições epidemiológicas foram feitas e relataram que a idade no diagnóstico de casos unilaterais pode ser igual àquela dos casos bilaterais.[9]

Etiologia

Genética

- É amplamente aceito que uma mutação nos dois alelos do gene RB1 seja um pré-requisito para a presença da doença. É provável que sejam necessárias outras mutações para que ocorra a progressão para o retinoblastoma clínico.[10] Um estudo demonstrou que os perfis da expressão gênica podem ser dinâmicos, variando com o tempo e a região (regiões tumorais apicais e basais).[11] No entanto, apenas 10% dos pacientes têm uma história familiar previamente estabelecida da doença. A maioria dos casos (mesmo nos 25% a 30% de pacientes que apresentam a forma germinativa bilateral da doença) não tem história familiar prévia e ocorre como resultado de mutações espontâneas tanto inicialmente na embriogênese ou primariamente (de novo) em um conjunto de células das linhas germinativas parentais.[12]

Exposição viral

- Um estudo clínico de pequeno porte realizado no México indicou que a presença de sequências de HPV no tecido tumoral de retinoblastoma pode exercer um papel importante no desenvolvimento do retinoblastoma esporádico.[13]

Idade paterna avançada

- Há evidências que as mutações do RB1 são mais comuns durante a espermatogênese que na oogênese.[14] No entanto, estudos clínicos que examinaram o risco relativo dos pacientes com doença germinativa esporádica cujos pais tinham mais que 50 anos produziram resultados diversos.[15] [16]

Fisiopatologia

Seja hereditária na linha germinativa ou de surgimento espontâneo, ocorre uma mutação importante no gene RB1 dos interneurônios horizontais presentes na camada nuclear interna da retina. Essa perda de heterozigiosidade resulta em uma célula que é homozigoticamente nula para esse gene. A presença de outras proteínas da família do retinoblastoma (RB) e proteínas não relacionadas (como proteínas senescentes) pode inibir a progressão do retinoblastoma. Por motivos que não estão claros, mas que provavelmente se relacionam com o microambiente retiniano local, uma alta porcentagem dessas lesões causa o desenvolvimento de aneuploidia e a quantidade elevada de alterações no número de cópias dos genes, resultando em instabilidade genômica e uma série previsível de perdas de proteínas que são essenciais para o controle do ciclo celular. É possível detectar resultados da oncogênese e retinoblastoma clínico.^[17]

Classificação

Classificação internacional de retinoblastoma^[3]

Publicada pela primeira vez em 2005, esta classificação foi criada para substituir a classificação de Reese-Ellsworth (ver abaixo), que permaneceu em vigor por 50 anos e era voltada a tratamento com radiação por feixe externo, que deixou de ser recomendado. O objetivo desta classificação é refletir a probabilidade de sobrevivência ocular com base em técnicas de tratamento modernas (geralmente, quimioterapia associada a terapia focal).

Grupo A

- Retinoblastoma de 3 mm ou menos de dimensão basal ou espessura, localizado, pelo menos, a 3 mm da foveola e 1.5 mm do nervo óptico.

Grupo B

- Retinoblastoma não incluído no Grupo A com 1 ou mais dos seguintes sinais:
 - Localização macular (≤ 3 mm de distância da foveola)
 - Localização justapapilar (≤ 1.5 mm de distância do nervo óptico)
 - Fluido sub-retiniano adicional (≤ 5 mm da margem).

Grupo C

- Tumor de retinoblastoma com 1 dos seguintes sinais:
 - Acometimento sub-retiniano focal
 - Acometimento vítreo focal
 - Acometimento vítreo e sub-retiniano focal.

Grupo D

- Tumor de retinoblastoma com 1 dos seguintes sinais:
 - Acometimento sub-retiniano difuso

- Acometimento vítreo difuso
- Acometimento vítreo e sub-retiniano difuso.

Grupo E

- Olhos com risco muito alto, apresentando 1 ou mais dos seguintes sinais:
 - Glaucoma neovascular
 - Hemorragia intraocular densa
 - Celulite orbitária asséptica
 - Tumor anterior à face vítrea
 - Tumor que toca o cristalino
 - Retinoblastoma infiltrante difuso
 - Atrofia degenerativa do globo ocular (com hipotonia) (também conhecida como doença terminal com acometimento ocular, na qual o globo ocular está não funcional, desorganizado, apresenta cicatrizes e frequentemente calcificação distrófica).

Classificação de Reese-Ellsworth^[4]

Esta é a classificação tradicional desenvolvida por Algernon Reese e Robert Ellsworth na década de 1960. Ela reflete a probabilidade de sobrevivência ocular após radiação por feixe externo pela parede lateral. A maior parte da literatura científica ainda utiliza esta classificação, embora ela esteja começando a ser substituída pela Classificação internacional de retinoblastoma.^[3]

Grupo I

- a. Tumor solitário, <4 diâmetros de disco de tamanho, localizado na linha do equador do olho (linha imaginária no plano coronal que marca a divisão entre as metades anterior e posterior do olho) ou posterior a ela.
- b. Vários tumores, nenhum >4 diâmetros de disco de tamanho, todos na linha do equador ou atrás dela.

Grupo II

- b. Tumor solitário, 4 a 10 diâmetros de disco de tamanho, localizado na linha do equador ou atrás dela.
- b. Vários tumores, 4 a 10 diâmetros de disco de tamanho, localizados atrás da linha do equador.

Grupo III

- a. Qualquer lesão anterior à linha do equador.
- b. Tumores solitários >10 diâmetros de disco, localizados atrás da linha do equador.

Grupo IV

- a. Vários tumores, alguns >10 diâmetros de disco de tamanho.
- b. Qualquer lesão que se estende anteriormente à ora serrata (a junção denteada entre a retina e o corpo ciliar).

Grupo V

- a. Tumores maciços que envolvem a metade da retina.
- b. Acometimento vítreo.

Prevenção primária

Não há medidas conhecidas para prevenção do retinoblastoma espontâneo. Para famílias com uma mutação conhecida das linhas germinativas, tem sido realizado o diagnóstico genético pré-implantacional. Nesse procedimento, os embriões são fertilizados por meio de técnicas de fertilização in vitro (FIV) e, em seguida, é realizada uma biópsia na fase de 8 células. São implantados os embriões sem a mutação familiar no gene do retinoblastoma, resultando no nascimento de uma criança saudável.^[18]

Rastreamento

Não há um protocolo de rastreamento amplamente aceito para a população geral. É difícil para os profissionais da unidade básica de saúde realizar exames do fundo do olho, e o cronograma e o momento certo para a realização desses exames são difíceis de determinar, visto que a doença pode se apresentar a qualquer momento durante a infância.

Prevenção secundária

Medidas preventivas para diminuir o risco de cânceres secundários em pacientes com retinoblastoma germinativo incluem cessação do tabagismo, redução da exposição ao sol e redução da exposição a radiação ionizante (por exemplo, raios-X e tomografia computadorizada).

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mãe leva seu filho de 3 anos ao pediatra com a queixa de que o olho direito da criança parece estranho e diferente do olho esquerdo. O pediatra observa que a pupila direita tem uma névoa branca e parece muito incomum. Ele encaminha a criança a um oftalmologista pediátrico, que observa um reflexo vermelho assimétrico e um descolamento total da retina no olho direito. O oftalmologista pediátrico de plantão encaminha o paciente a um oncologista ocular com o diagnóstico de descolamento da retina ou retinoblastoma. No exame físico, o oncologista ocular descobre que o olho direito está cheio de tumores com acometimento vítreo e sub-retiniano e um descolamento total subjacente da retina. O olho esquerdo está saudável, não apresentando focos de retinoblastoma.

Outras apresentações

O sinal mais frequente é a leucocoria, que se trata de um reflexo pupilar branco. Outras apresentações incluem estrabismo (olhos cruzados ou desviados), visão diminuída (especialmente em casos bilaterais), aparência de celulite pseudo-orbitária com edema periorbital acentuado, descolamento da retina, glaucoma, hipópio (células tumorais anteriores à íris) e dor ocular. Ocasionalmente, ocorrem retinoblastomas bilaterais com tumor neuroectodérmico primitivo concomitante na glândula pineal (pinealoma), uma doença denominada retinoblastoma trilateral. Raramente, ela se apresenta associada a outras afecções oftalmológicas pediátricas, como síndrome da papila em campainha (um defeito congênito caracterizado pela existência de uma fenda no disco óptico) ou retinopatia da prematuridade. Crianças com a síndrome 13q podem apresentar sintomas de retinoblastoma além de outros sintomas sistêmicos característicos, que podem incluir retardo mental e de crescimento, dismorfismos craniofaciais, anomalias nas mãos e nos pés e problemas no cérebro, no coração e nos rins.[5] Embora a maioria dos casos de retinoblastoma ocorra em crianças com menos de 3 anos, há relatos de casos em crianças com 7 anos ou mais.[2] Ocasionalmente, é possível detectar o retinoblastoma no útero por meio de ultrassonografia ou identificá-lo logo após o nascimento, especialmente se houver história familiar conhecida da doença.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O retinoblastoma mais comumente apresenta-se com leucocoria (reflexo pupilar branco), estrabismo ou celulite pseudo-orbitária. Frequentemente, causa um descolamento de retina exsudativo com acometimento vítreo. Geralmente, a ultrassonografia oftalmológica mostra refletividade interna variável ou elevada com focos de calcificação. O diagnóstico é realizado sem biópsia. Se houver suspeitas, é essencial que uma equipe de especialistas, liderada por um oncologista ocular, realize uma avaliação adequada. O diagnóstico precoce é de extrema importância, pois o prognóstico está associado a extensão da doença. O acesso a cuidados de saúde subspecializados também foi associado aos desfechos.[19]

História

Embora a maioria dos casos de retinoblastoma ocorra em crianças com menos de 3 anos, há relatos de casos em crianças com 7 anos ou mais.[2] Ocasionalmente, é possível detectar o retinoblastoma no

útero por meio de ultrassonografia ou identificá-lo logo após o nascimento, especialmente se houver história familiar conhecida da doença.

Somente em cerca de 10% dos casos de retinoblastoma, há uma história familiar prévia da doença. Geralmente, as crianças nascidas nessas famílias são examinadas quanto à doença logo após o nascimento e monitoradas rigorosamente em seguida. Nos 90% restantes dos casos, pode haver suspeita quanto ao diagnóstico quando os pais ou outros cuidadores observam determinados sintomas.[10] [12]

A leucocoria (reflexo pupilar branco) é o sinal mais comum de retinoblastoma e pode ser observada em cerca de 60% dos casos. É muitas vezes observada em fotografias de crianças obtidas com flash. Com menos frequência, é possível observar estrabismo (olhos cruzados ou desviados) ou celulite pseudoperiorbital/edema. O retinoblastoma pode ser unilateral ou bilateral.

Outras apresentações incluem visão diminuída (especialmente nos casos bilaterais), glaucoma, hipópio (células tumorais anteriores à íris) e dor ocular. Ocasionalmente, ocorrem retinoblastomas bilaterais com tumor neuroectodérmico primitivo concomitante na glândula pineal (pinealoma), uma doença denominada retinoblastoma trilateral.

Crianças com a síndrome 13q podem apresentar sintomas de retinoblastoma além de outros sintomas sistêmicos característicos, que podem incluir retardo mental e de crescimento, dismorfismos craniofaciais, anomalias nas mãos e nos pés e problemas no cérebro, no coração e nos rins.[5] Raramente, o retinoblastoma está presente associado a outras afecções oftalmológicas pediátricas, como síndrome da papila em campainha (um defeito congênito caracterizado pela existência de uma fenda no disco óptico) ou retinopatia da prematuridade.

Em países desenvolvidos, a porcentagem de pacientes que apresentam doença metastática é extremamente pequena; no entanto, locais comuns de metástases incluem nervo óptico/coroide, órbita, sistema nervoso central (SNC), medula óssea, ossos e tecidos moles. Dessa forma, podem estar presentes sinais e sintomas associados à doença metastática.

Exame clínico e fundoscopia

Todas as crianças com suspeita de retinoblastoma devem ser submetidas a um exame oftalmológico bilateral completo. Ocasionalmente, é possível observar estrabismo ou celulite pseudoperiorbital/edema. A leucocoria (reflexo pupilar branco) é muitas vezes observada, principalmente no retinoblastoma avançado.

[Fig-1]

Também é necessário realizar um exame sob anestesia (ESA) geral. O ESA pode ser realizado com anestesia geral com máscara, ou seja, que não exige a colocação de uma máscara laríngea de via aérea (MLVA)/tubo endotraqueal ou acesso intravenoso. Durante o procedimento, é possível realizar todos os exames de imagem oftalmológicos críticos.[20] A fundoscopia revela uma massa retiniana branco-acinzentada característica. O exame de fundo do olho dilatado com depressão escleral de 360 graus é importante para permitir a identificação de tumores periféricos. Há, com frequência, um descolamento total da retina, e é possível observar, atrás do cristalino, os vasos no interior da retina descolada. Também são frequentes o acometimento vítreo e sub-retiniano.

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

[Fig-5]

A fotografia de campo amplo do fundo do olho permite a aquisição de imagens de alta qualidade da retina (posterior e periférica) e inclui a capacidade de realizar conforme necessário a angiografia por fluoresceína para exame ocular, a fim de diferenciar o retinoblastoma de outras entidades nosológicas. A tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) determina a estabilidade anatômica da mácula e da fóvea. As imagens documentam pequenas áreas de crescimento tumoral, acometimento vítreo sutil e sub-retiniano, bem como fluido sub-retiniano sutil e franco.[21]

Ultrassonografia oftalmológica

Ultrassonografia oftalmológica padrão diagnóstica (modo A e B) deve ser realizada para auxiliar no diagnóstico. Geralmente, ela é realizada durante o exame clínico inicial. Se necessário, é possível realizá-la como parte do exame sob anestesia. No retinoblastoma, a ultrassonografia A revela refletividade interna variável ou elevada, e a B geralmente revela uma massa envolvendo o globo, com calcificação e sombreamento.

Tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM)

Em geral, estudos de imagem da cabeça e da órbita não são necessários para o diagnóstico de retinoblastoma, mas são usados rotineiramente para eliminar preocupações com o envolvimento do SNC/orbital. As TCs, em particular, não são recomendadas, já que resultam na exposição à radiação que aumenta o risco de cânceres secundários nos pacientes de retinoblastoma com uma mutação germinativa. Se os exames forem realizados, geralmente o retinoblastoma aparecerá na RNM e na TC como uma massa intraocular contendo cálcio. Na RNM ponderada em T2, o retinoblastoma geralmente tem uma aparência hipointensa no vítreo.

No entanto, os pacientes diagnosticados com retinoblastomas bilaterais devem ser submetidos a uma RNM cranioencefálica para descartar a possível presença de um tumor neuroectodérmico primitivo concomitante na glândula pineal. Embora não habitualmente recomendada, a RNM cranioencefálica pode ser solicitada quando há suspeita de doença metastática.

Teste genético molecular

O teste molecular para mutação no gene RB1 é mais útil quando há tecido tumoral disponível e/ou há vários familiares afetados. Em geral, os resultados do teste molecular não orientam a terapia oftalmológica. No entanto, a constatação de uma mutação germinativa pode ser útil para planejamento familiar e rastreamento de cânceres secundários.

Aspiração de medula óssea e punção lombar

Geralmente os pacientes não passam por teste de doença metastática, a menos que a suspeita seja alta: por exemplo, em pacientes com a doença do grupo E (da classificação internacional de retinoblastoma) ou em pacientes submetidos à enucleação e com tumor na parte do corte do nervo óptico. Se houver suspeitas, são recomendadas aspiração de medula óssea e punção lombar.[22]

Biópsia

Biópsias nunca são realizadas para essa doença devido ao risco inaceitável de acometimento orbital e metástase. Consequentemente, o diagnóstico é baseado nas características da fundoscopia e da ultrassonografia.

Encaminhamento

Qualquer criança com suspeita de retinoblastoma deve ser encaminhada a um oncologista ocular especialista ou outro especialista em oftalmologia. A raridade da doença, seu potencial para morbidade e mortalidade e a oportunidade de uma alta taxa de sobrevivência com a detecção precoce e o tratamento são evidências de que o tratamento administrado por um médico inexperiente é inadequado em países onde há especialistas disponíveis. Os encaminhamentos a um oncologista pediátrico, um rádio-oncologista e um geneticista são quase que universalmente tratados pelo oncologista ocular que, normalmente, estabelecem colaborações contínuas com esses colegas.

Fatores de risco

Fortes

mutação do gene RB1

- É amplamente aceito que uma mutação nos dois alelos do gene RB1 seja um pré-requisito para a presença da doença. É provável que sejam necessárias outras mutações para que ocorra a progressão para o retinoblastoma clínico.[\[10\]](#)
- No entanto, apenas 10% dos pacientes têm uma história familiar previamente estabelecida da doença. A maioria dos pacientes (mesmo nos 25% a 30% de pessoas que apresentam a forma germinativa bilateral da doença) não tem história familiar prévia, e a doença ocorre como resultado de mutações espontâneas tanto inicialmente na embriogênese ou primariamente (de novo) em um conjunto de células das linhas germinativas parentais.[\[12\]](#)

Fracos

exposição viral ao vírus do papiloma humano (HPV)

- Um estudo clínico de pequeno porte realizado no México indicou que a presença de sequências de HPV no tecido tumoral de retinoblastoma pode exercer um papel importante no desenvolvimento do retinoblastoma esporádico.[\[13\]](#)

idade paterna avançada

- Há evidências que as mutações do RB1 são mais comuns durante a espermatogênese que na oogênese.[\[14\]](#) No entanto, estudos clínicos que examinaram o risco relativo dos pacientes com doença germinativa esporádica cujos pais tinham mais que 50 anos produziram resultados diversos.[\[15\]](#) [\[16\]](#)

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

idade <3 anos (comum)

- 90% dos pacientes com retinoblastoma têm menos que 3 anos de idade no diagnóstico.[2]

leucocoria (reflexo pupilar branco) (comum)

- É o quadro clínico mais comum e, geralmente, é observado na doença avançada.
[Fig-1]

estrabismo (comum)

- O segundo quadro clínico mais comum.

história familiar positiva (incomum)

- Há uma história familiar positiva de retinoblastoma em 10% dos pacientes.[10] [12]

celulite pseudo-orbitária (incomum)

- O terceiro quadro clínico mais comum.

síndrome 13q (incomum)

- Crianças que têm uma deleção grande no braço longo do cromossomo 13 apresentam retinoblastoma além de outros fatores característicos, que podem incluir retardo mental e de crescimento, dismorfismos craniofaciais, anomalias nas mãos e nos pés e problemas no cérebro, no coração e nos rins.[5]

Outros fatores de diagnóstico

distúrbios visuais (incomum)

- A ocorrência é mais comum em casos bilaterais ou em decorrência de glaucoma.

dor ocular (incomum)

- Sintoma incomum.

pinealoma (incomum)

- Pode ocorrer em conjunto com retinoblastomas bilaterais em uma doença denominada retinoblastoma trilateral. Ocorre em pacientes com uma mutação germinativa.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
fundoscopia e exame sob anestesia <ul style="list-style-type: none"> O exame de fundo do olho dilatado com depressão escleral de 360 graus é importante para permitir a identificação de tumores periféricos. [Fig-2] [Fig-3] [Fig-4] [Fig-5] 	massa retiniana branco-acinzentada; podem mostrar descolamento da retina com vasos visíveis por trás do cristalino; podem mostrar acometimento vítreo ou sub-retiniano
fotografia de campo amplo do fundo do olho e tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) <ul style="list-style-type: none"> A fotografia de campo amplo do fundo do olho permite a aquisição de imagens de alta qualidade da retina (posterior e periférica) e inclui a capacidade de realizar conforme necessário a angiografia por fluoresceína para exame ocular, a fim de diferenciar o retinoblastoma de outras entidades nosológicas.[21] A SD-OCT determina a estabilidade anatômica da mácula e da fóvea. As imagens documentam pequenas áreas de crescimento tumoral, acometimento vítreo sutil e sub-retiniano, bem como fluido sub-retiniano sutil e franco. Pode ser usada no contexto cirúrgico, em pacientes anestesiados.[21] 	tumores na retina observados e documentados relativos ao nervo óptico e à fóvea; presença de descolamento de retina exsudativo e acometimento vítreo e sub-retiniano; a SD-OCT mostra contorno normal ou anormal da fóvea e pode ser extremamente sensível para documentar recorrência de tumor marginal
ultrassonografia oftalmológica diagnóstica (modo A e B) <ul style="list-style-type: none"> Geralmente realizada durante o exame clínico inicial. Se necessário, é possível realizá-la como parte do exame sob anestesia. 	a ultrassonografia A revela refletividade interna variável ou elevada; a ultrassonografia B geralmente revela uma massa preenchendo o globo, com calcificação e acompanhando sombreamento

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste molecular <ul style="list-style-type: none"> O teste molecular para mutação no gene RB1 é mais útil em pacientes nos quais há tecido tumoral disponível ou quando há vários familiares afetados. Em geral, os resultados do teste molecular não orientam a terapia oftalmológica. No entanto, a constatação de uma mutação germinativa pode ser útil para planejamento familiar e rastreamento de cânceres secundários. 	pode mostrar mutação no gene RB1
ressonância nuclear magnética (RNM) da cabeça/órbita <ul style="list-style-type: none"> Em geral, os estudos de imagem da cabeça e da órbita não são necessários para o diagnóstico de retinoblastoma propriamente dito. No entanto, os pacientes diagnosticados com retinoblastomas bilaterais devem ser submetidos a uma RNM cranioencefálica para descartar a possível presença de um tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) concomitante na glândula pineal (uma doença denominada retinoblastoma trilateral). Também pode ser usada para detectar metástases. 	pode revelar a presença de pinealoma em pacientes com retinoblastoma bilateral ou metástases
aspiração da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Recomendada apenas se houver suspeita de doença metastática: por exemplo, em pacientes com a doença do grupo E (da classificação internacional de retinoblastoma) ou em pacientes submetidos à enucleação e com tumor na parte do corte do nervo óptico.[22] 	presença de células malignas
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> Recomendada apenas se houver suspeita de doença metastática: por exemplo, em pacientes com a doença do grupo E (da classificação internacional de retinoblastoma) ou em pacientes submetidos à enucleação e com tumor na parte do corte do nervo óptico.[22] 	presença de células malignas

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de Coats (retinite exsudativa ou telangiectasia retiniana)	<ul style="list-style-type: none"> • Na maioria dos casos, é unilateral. • A média de idade na apresentação é 6 anos. • Mais comum em homens. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fundoscopia: a lesão tem uma aparência mais amarelada (em comparação com o branco-acinzentado no retinoblastoma); telangiectasias e aneurismas nos vasos da retina são sinais característicos da doença de Coats, mas são incomuns no retinoblastoma. • A tomografia de coerência óptica de domínio espectral pode ser útil para distinguir a doença de Coats do retinoblastoma.^[23] • Ultrassonografia oftálmica: pode ser enganosa porque também é possível observar calcificação na doença de Coats.
Vasculatura fetal persistente (conhecida anteriormente como vítreo primário hiperplásico persistente)	<ul style="list-style-type: none"> • Associada ao olho micro-oftálmico (olho pequeno, malformado). • Alongamento dos processos ciliares no exame. • Frequentemente associada a catarata (rara no retinoblastoma). • Congênita (retinoblastoma raramente presente no nascimento). 	<ul style="list-style-type: none"> • A medição do comprimento axial por meio do exame do fundo do olho e ultrassonografia mostra comprimento axial curto na vasculatura fetal persistente.
Retinopatia da prematuridade (ROP)	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente, ocorre em crianças prematuras que recebem altas doses de oxigênio. • Pode causar o descolamento total da retina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fundoscopia: revela uma retina com aparência gliótica, o que difere do descolamento da retina associado ao retinoblastoma.
Toxocaríase ocular	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente, causa tração vitreorretiniana e inflamação ocular não observadas no retinoblastoma. 	<ul style="list-style-type: none"> • O exame do fundo do olho revela os sinais característicos.
Hamartoma astrocítico	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor retiniano cinza-esbranquiçado associado a esclerose tuberosa. • Associado a outros achados neurológicos e cutâneos não característicos de retinoblastoma. 	<ul style="list-style-type: none"> • O exame do fundo do olho revela os sinais característicos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Meduloepitelioma	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente congênito e unilateral. • Caracterizado por massa na íris/câmara anterior/corpo ciliar. • Pode causar catarata ou fenda no cristalino. 	<ul style="list-style-type: none"> • O exame do fundo do olho revela os sinais característicos. • A ultrassonografia revela alterações císticas.
Catarata congênita	<ul style="list-style-type: none"> • Presente no nascimento. • Opacificação rara do cristalino no retinoblastoma. 	<ul style="list-style-type: none"> • O exame do fundo do olho revela a opacificação do cristalino. • A ultrassonografia mostra aumento da ecogenicidade do cristalino.

Critérios de diagnóstico

Classificação internacional de retinoblastoma[3]

Publicada pela primeira vez em 2005, esta classificação foi criada para substituir a classificação de Reese-Ellsworth (ver abaixo), que permaneceu em vigor por 50 anos e era voltada a tratamento com radiação por feixe externo, que deixou de ser recomendado. O objetivo desta classificação é refletir a probabilidade de sobrevivência ocular com base em técnicas de tratamento modernas (geralmente, quimioterapia associada a terapia focal).

Grupo A

- Retinoblastoma de 3 mm ou menos de dimensão basal ou espessura, localizado, pelo menos, a 3 mm da foveola e 1.5 mm do nervo óptico.

Grupo B

- Retinoblastoma não incluído no Grupo A com 1 ou mais dos seguintes sinais:
 - Localização macular (≤ 3 mm de distância da foveola)
 - Localização justapapilar (≤ 1.5 mm de distância do nervo óptico)
 - Fluido sub-retiniano adicional (≤ 5 mm da margem).

Grupo C

- Tumor de retinoblastoma com 1 dos seguintes sinais:
 - Acometimento sub-retiniano focal
 - Acometimento vítreo focal
 - Acometimento vítreo e sub-retiniano focal.

Grupo D

- Tumor de retinoblastoma com 1 dos seguintes sinais:

- Acometimento sub-retiniano difuso
- Acometimento vítreo difuso
- Acometimento vítreo e sub-retiniano difuso.

Grupo E

- Olhos com risco muito alto, apresentando 1 ou mais dos seguintes sinais:
 - Glaucoma neovascular
 - Hemorragia intraocular densa
 - Celulite orbitária asséptica
 - Tumor anterior à face vítrea
 - Tumor que toca o cristalino
 - Retinoblastoma infiltrante difuso
 - Atrofia degenerativa do globo ocular (com hipotonia) (também conhecida como doença terminal com acometimento ocular, na qual o globo ocular está não funcional, desorganizado, apresenta cicatrizes e frequentemente calcificação distrófica).

Classificação de Reese-Ellsworth^[4]

Esta é a classificação tradicional desenvolvida por Algernon Reese e Robert Ellsworth na década de 1960. Ela reflete a probabilidade de sobrevivência ocular após radiação por feixe externo pela parede lateral. A maior parte da literatura científica ainda utiliza esta classificação, embora ela esteja começando a ser substituída pela Classificação internacional de retinoblastoma.^[3]

Grupo I

- a. Tumor solitário, <4 diâmetros de disco de tamanho, localizado na linha do equador do olho (linha imaginária no plano coronal que marca a divisão entre as metades anterior e posterior do olho) ou posterior a ela.
- b. Vários tumores, nenhum >4 diâmetros de disco de tamanho, todos na linha do equador ou atrás dela.

Grupo II

- b. Tumor solitário, 4 a 10 diâmetros de disco de tamanho, localizado na linha do equador ou atrás dela.
- b. Vários tumores, 4 a 10 diâmetros de disco de tamanho, localizados atrás da linha do equador.

Grupo III

- a. Qualquer lesão anterior à linha do equador.
- b. Tumores solitários >10 diâmetros de disco, localizados atrás da linha do equador.

Grupo IV

- a. Vários tumores, alguns >10 diâmetros de disco de tamanho.
- b. Qualquer lesão que se estende anteriormente à ora serrata (a junção denteada entre a retina e o corpo ciliar).

Grupo V

- a. Tumores maciços que envolvem a metade da retina.
- b. Acometimento vítreo.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os 3 objetivos do tratamento, em ordem de prioridade, são salvar:

- A vida
- Olho
- A visão do paciente.

Esses objetivos fundamentam a abordagem de tratamento que, em geral, é altamente individualizada e planejada por um oncologista ocular experiente.

Presença de acometimento vítreo

Com envolvimento flagrante da câmara anterior, glaucoma neovascular ou inflamação orbital

- Nesses pacientes, a enucleação (remoção cirúrgica do olho sem ressecção das pálpebras nem dos músculos extraoculares) é o tratamento de primeira linha recomendado. O exame histopatológico subsequente, realizado por um patologista ocular experiente, determina o grau de invasão do nervo óptico pelo tumor e identifica outros sinais patológicos de alto risco, como infiltração da íris, corpo ciliar, coróide ou esclera. Se for observado qualquer um desses sinais, os pacientes receberão quimioterapia adjuvante. Geralmente, isso envolve combinações de doses elevadas de carboplatina, etoposídeo e vincristina, sendo que alguns centros acrescentam outros agentes.
- Atualmente, a enucleação é menos usada devido ao aumento do uso de quimioterapia e terapia focal. No entanto, ela permanece uma opção importante em casos nos quais não há esperança de salvar o olho e a chance de envolvimento do outro olho é pequena. Mais que 99% dos pacientes com retinoblastoma unilateral sem doença extraocular microscópica ou macroscópica são curados com esse procedimento.

Sem envolvimento macroscópico da câmara anterior, glaucoma neovascular ou inflamação orbital

- Se não houver fatores complicadores, em um primeiro momento, serão administrados tratamentos que salvem a visão e o globo ocular em vez da enucleação imediata. Nessa situação, há grandes variações no tratamento de primeira linha. Em muitos centros médicos, é usada a quimioterapia sistêmica acrescida de terapia focal. Geralmente, a quimioterapia consiste em 6 a 9 ciclos de um regime intravenoso sistêmico de 3 ou 4 medicamentos (ou seja, carboplatina, vincristina, etoposídeo e possivelmente ciclosporina) acompanhado por terapia focal.^[24] Geralmente, a terapia focal envolve crioterapia ou laserterapia e será sinérgica se realizada no mesmo dia que a quimioterapia.
- Em alguns centros médicos, é usada a quimioterapia intra-arterial.^[25] **1[C]Evidence** Esse procedimento é realizado por um neurorradiologista intervencionista ou um neurocirurgião intervencionista e envolve a inserção de um microcateter pela artéria femoral até o óstio da artéria oftálmica. O agente mais utilizado é a melfalana; no entanto, têm sido usados outros agentes, como carboplatina e topotecana. O procedimento é repetido quantas vezes forem necessárias, com a realização de um exame do fundo do olho sob anestesia antes de cada ciclo.

Inexistência de acometimento vítreo

Tumores >2 diâmetros de disco de tamanho

- O tratamento de primeira linha nesses pacientes geralmente envolve 6 a 9 ciclos de um esquema de quimioterapia de 3 ou 4 medicamentos (ou seja, carboplatina, etoposídeo, vincristina e possivelmente ciclosporina) acompanhado de ablação focal a laser ou crioterapia.[24] Há muitas variações entre as instituições quanto ao número de medicamentos e ciclos utilizados. Uma opção de tratamento alternativo corresponde a 1 ou mais ciclos de quimioterapia intra-arterial com 1 ou mais dos seguintes agentes: melfalano, carboplatina ou topotecana.[25] 1[C]Evidence
- Os pacientes são submetidos a exames oftalmológicos com anestesia regulares e frequentes, a fim de avaliar a resposta ao tratamento. Adotada por profissionais experientes, essa abordagem pode evitar a necessidade de radiação por feixe externo e a enucleação aos 3 anos em 100% dos pacientes com doença dos grupos I a IV e em 83% dos pacientes com doença do grupo V da classificação de Reese-Ellsworth.[24]

Tumores 2 diâmetros de disco ou menos de tamanho

- Os pacientes com história familiar de retinoblastoma são normalmente examinados no nascimento, portanto, os tumores são detectados com frequência ainda muito pequenos (por exemplo, 2 diâmetros de disco ou menores). Quase sempre, é possível tratar esses tumores com êxito apenas com laser focal, sem nenhum tratamento adicional.[28] No entanto, se essa abordagem não surtir efeitos positivos, será recomendável a quimioterapia.
- Os pacientes são geralmente acompanhados mensalmente com um exame sob anestesia por, pelo menos, 1 ano e, após isso, o intervalo entre as consultas de acompanhamento é gradualmente estendido.

Acometimento vítreo após a quimioterapia e/ou terapia focal

Se o paciente desenvolver acometimento vítreo após a quimioterapia e/ou a terapia focal, é administrada radioterapia por feixe externo. Embora a radiação por feixe externo tenha sido usada com frequência no passado, atualmente, ela é reservada para casos que não respondem satisfatoriamente à quimioterapia e/ou terapia focal. Essa limitação se deve ao aumento do risco de cânceres secundários. As taxas de preservação do olho com radiação por feixe externo são de 95% para olhos nos grupos I a III da classificação de Reese-Ellsworth, e foi observada uma taxa de 83% de preservação do olho aos 3 anos na grande série nos grupos IV e V de olhos tratados com uma abordagem de feixe lateral padrão.[29] Um estudo dos olhos no grupo Vb da classificação de Reese-Ellsworth demonstrou uma taxa de 81% de sobrevivência ocular em 1 ano e uma taxa de 53% de sobrevivência ocular aos 10 anos.[30] Os efeitos colaterais da radiação por feixe externo em curto prazo incluem vermelhidão periorbital e edema, ressecamento dos olhos e catarata. Os efeitos colaterais em longo prazo incluem cânceres secundários e hipoplasia do osso temporal, especialmente em crianças que receberam radiação com <6 meses de idade.

Em pacientes com acometimentos vítreos não calcificados, nos quais a radiação por feixe externo não tenha produzido um resultado satisfatório, a terapia com carboplatina periocular pode ser uma opção de tratamento razoável antes da enucleação;[31] no entanto, a terapia com carboplatina periocular não é efetiva contra acometimentos sub-retinianos. Embora a carboplatina periocular não cause colaterais sistêmicos, ela pode causar efeitos colaterais oculares importantes, como fibrose dos músculos extraoculares e atrofia do nervo óptico.[32] [33]

Quando os tumores não respondem satisfatoriamente a terapias de salvamento do globo ocular com radiação por feixe externo ou terapia com carboplatina periocular, é realizada a enucleação.

Retinoblastoma metastático

A doença extraocular e a metastática são relativamente raras nos EUA, mas constituem um problema comum e difícil em países em desenvolvimento. As opções de tratamento dependem do local das metástases.

Invasão do nervo óptico/coroide

- Há muitas controvérsias acerca das taxas de mortalidade associadas e, por extensão, da necessidade de quimioterapia em pacientes com confirmação histopatológica de extensão do tumor para a coroide e o nervo óptico após a enucleação. Geralmente, são reconhecidos quatro graus de extensão do tumor: invasão da coroide; tumor anterior à lâmina crivosa ou até ela; tumor além da lâmina crivosa, mas não atingindo a margem cirúrgica e tumor na margem cirúrgica.[34]
- Um estudo sugere que apenas os pacientes com envolvimento escleral ou do nervo óptico pós-laminar com envolvimento associado da coroide ou uma margem cirúrgica positiva precisam de quimioterapia adjuvante. Os pacientes com menos fatores de risco histopatológicos foram reabilitados com quimioterapia intensiva no momento da recorrência extraocular.[35] Atualmente, o único critério histopatológico que é consenso entre os médicos é que a quimioterapia sistêmica é necessária quando há tumor na margem cirúrgica, pois esses pacientes apresentam um risco elevado de metástases no sistema nervoso central (SNC).
- Os esquemas quimioterápicos não são padronizados entre os centros médicos. Os agentes mais utilizados em pacientes com sinais histopatológicos de alto risco incluem carboplatina, etoposídeo, vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina. Também é possível administrar agentes intratecais, sendo o esquema mais comum composto de metotrexato, citarabina e um corticosteroide.

Invasão orbital

- Estudos demonstraram o uso bem-sucedido de quimioterapia agressiva em conjunto com radioterapia nesse grupo de pacientes.[36] [37] [38] [39]
- No maior desses estudos, os pacientes foram submetidos a vários tratamentos, incluindo exenteração orbital e/ou radioterapia por feixe externo.[37] Todos os pacientes receberam quimioterapia sistêmica com 1 a 5 agentes, incluindo etoposídeo, cisplatina, vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida. A doença orbital impõe um risco elevado de mortalidade, sendo necessária a terapia multimodal agressiva.
- É importante observar que foram gerados bons desfechos em vários grupos de pacientes com extensão apenas ganglionar local da doença. Não se deve agrupar esses pacientes com os que apresentam metástases à distância disseminadas hematogenicamente ou no SNC.

Invasão do sistema nervoso central (SNC)

- O prognóstico permanece desfavorável para esses pacientes, com muito poucos sobreviventes relatados, mesmo entre os pacientes tratados com terapia multimodal agressiva, incluindo quimioterapia intensiva, quimioterapia intratecal e irradiação cefalorraquidiana.[40] [41]
- Infelizmente, a pouca idade da maioria desses pacientes torna o uso de radiação cefalorraquidiana extremamente tóxica ao desenvolvimento normal, e o atraso grave no desenvolvimento e o comprometimento intelectual são sequelas frequentes. Os esquemas quimioterápicos de alta

dose, como carboplatina, etoposídeo e ciclofosfamida, não melhoraram o prognóstico para esses pacientes.[42]

- Alguns autores formularam a hipótese de que as células do retinoblastoma abrigam receptores específicos que fazem com que elas fortaleçam sua origem neuroectodérmica primitiva no sistema nervoso central (SNC), onde pode ser difícil acessá-las com os tratamentos atuais.[43] [44] Dessa forma, a proteção do SNC com terapia intratecal na doença avançada parece ter algum fundamento.

Invasão da medula óssea, dos ossos e do tecido mole

- As estratégias publicadas mais bem-sucedidas para pacientes com doença metastática nos locais que não sejam o SNC envolvem quimioterapia de alta dose com resgate das células-tronco, com ou sem radiação. Na ausência de progressão para o SNC, a radioterapia é evitada ou protelada o máximo possível. Foram publicados muitos relatórios que demonstram essa abordagem.[42] [45] [46] [47] [48] Os agentes usados incluem vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, etoposídeo, tiotepa e cisplatina ou carboplatina.

Recidiva: terapia de pós-salvamento do globo ocular

Se um paciente desenvolver um tumor focal, não macular e circunscrito, sem acometimento vítreo associado após o tratamento com outras modalidades, é possível usar braquiterapia para tratar a lesão.

Embora em outros casos, a abordagem não seja muito usada para essa doença, a braquiterapia com iodo ou rutênio pode ser ocasionalmente útil para esses tumores específicos. O iodo-125 é atualmente o isótopo mais usado na braquiterapia para retinoblastoma. A principal vantagem desse isótopo é que as sementes radioativas podem ser colocadas em uma placa personalizada, desenvolvida de acordo com o tamanho da lesão.

Vem sendo relatada uma taxa de recorrência de 12% do tumor em 1 ano pós-tratamento quando são usadas placas como tratamento primário para o retinoblastoma.[49] As placas radioativas também podem produzir efeitos favoráveis quando usadas como terapia de resgate de olhos que não responderam a outros métodos de tratamento. Um estudo determinou uma taxa de 60% de preservação geral do olho (15 de 25 olhos) para braquiterapia de salvamento após quimioterapia primária ou radioterapia.[50] Outro estudo registrou 148 tumores tratados com placas de braquiterapia após a falha de outros métodos.[49] A recorrência de tumor em 1 ano foi detectada em 8% dos tumores previamente tratados com quimioterapia, e em 25% de tumores previamente tratados com radioterapia por feixe externo.

Recidiva: pós-enucleação

Se houver recorrência na órbita pós-enucleação, a terapia de primeira linha será com radiação por feixe externo. Dependendo da extensão da recorrência orbital, alguns pacientes também podem receber um ciclo de quimioterapia sistêmica, além de radioterapia.

Retinoblastoma trilateral

Significa retinoblastomas bilaterais e um tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) concomitante na glândula pineal ou pinealoma. Os pacientes têm seus retinoblastomas tratados de acordo com os princípios expostos anteriormente. Além disso, o pinealoma é tratado com excisão cirúrgica seguida de

radioterapia. Essa abordagem pode ser complementada com um procedimento cirúrgico secundário e uma reexcisão.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)		
com acometimento vítreo				
	■ com envolvimento flagrante da câmara anterior, glaucoma neovascular ou inflamação orbital	1a	enucleação	
		adjunto	quimioterapia sistêmica pós-operatória	
	■ sem envolvimento macroscópico da câmara anterior, glaucoma neovascular ou inflamação orbital	1a	quimioterapia sistêmica ou intra-arterial	
		mais	ablação a laser ou crioterapia concomitante	
		2a	radioterapia por feixe externo	
		3a	terapia com carboplatina periocular	
		4a	enucleação	
	sem acometimento vítreo			
		■ tumor >2 diâmetros de disco de tamanho	1a	quimioterapia sistêmica ou intra-arterial
			mais	ablação a laser ou crioterapia concomitante
		2a	radioterapia por feixe externo	
		3a	terapia com carboplatina periocular	
		4a	enucleação	
■ tumor de 2 diâmetros de disco ou menos de tamanho		1a	ablação a laser focal isolada	
		2a	quimioterapia sistêmica ou intra-arterial	
		mais	ablação a laser ou crioterapia concomitante	

Agudo		(resumo)
	3a	radioterapia por feixe externo
	4a	terapia com carboplatina periocular
	5a	enucleação
doença metastática		
	1a	terapia multimodal

Em curso		(resumo)
recidiva		
■ terapia de pós-salvamento do globo ocular	1a	braquiterapia
■ pós-enucleação	1a	radioterapia por feixe externo
	adjunto	quimioterapia sistêmica

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

com acometimento vítreo

- com envolvimento flagrante da câmara anterior, glaucoma neovascular ou inflamação orbital

1a enucleação

» Enucleação é a remoção cirúrgica do olho sem ressecção das pálpebras nem dos músculos extraoculares. Não haverá efeitos colaterais importantes se a cirurgia for feita corretamente, se for usado o implante orbital correto e se houver bom manejo da prótese.

» Mais que 99% dos pacientes com retinoblastoma unilateral sem doença extraocular microscópica ou macroscópica são curados com esse procedimento.

adjunto quimioterapia sistêmica pós-operatória

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **vincristina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Se o exame histopatológico pós-operatório do espécime enucleado feito por um patologista ocular experiente revelar a presença de extensão do tumor para a seção do corte do nervo óptico ou outro sinal de alto risco, os pacientes receberão um ciclo de quimioterapia adjuvante.

» O que constitui um sinal de alto risco é um assunto um tanto controverso, mas pode incluir fatores como invasão da esclera, doença do nervo óptico pós-laminar com invasão concomitante da esclera e da coróide ou invasão da margem cirúrgica.

» Nessa circunstância, a quimioterapia adjuvante geralmente envolve combinações de doses elevadas de carboplatina, etoposídeo e

Agudo

- sem envolvimento macroscópico da câmara anterior, glaucoma neovascular ou inflamação orbital

1a

vincristina, sendo que alguns centros médicos acrescentam outros agentes.

quimioterapia sistêmica ou intra-arterial

Opções primárias

- » [carboplatina](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
- e-
- » [vincristina](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
- e-
- » [etoposídeo](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

- » [carboplatina](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
- e-
- » [vincristina](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
- e-
- » [etoposídeo](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
- e-
- » [ciclosporina](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

- » [melfalana](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-arterial
- e/ou-
- » [carboplatina](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-arterial
- e/ou-
- » [topotecana](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-arterial

» O tratamento geralmente consiste em quimioterapia com 6 a 9 ciclos de um esquema intravenoso sistêmico de 3 ou 4 medicamentos (ou seja, carboplatina, vincristina, etoposídeo, ± ciclosporina) acompanhado de terapia focal com ablação a laser ou crioterapia.^[24] Há muitas variações entre as instituições quanto ao número de medicamentos e ciclos utilizados.

» Em alguns centros médicos, é usada a quimioterapia intra-arterial.^{[25] 1[C]Evidence} Esse procedimento é realizado por um neurorradiologista intervencionista ou um neurocirurgião intervencionista e envolve a inserção de um microcateter pela artéria femoral até o óstio da artéria oftálmica. O agente mais utilizado é a melfalana; no entanto, têm sido

Agudo

usados outros agentes, como carboplatina e topotecana. O procedimento é repetido quantas vezes forem necessárias, com a realização de um exame do fundo do olho sob anestesia antes de cada ciclo.

» Os pacientes são submetidos a exames sob anestesia regulares e frequentes, a fim de avaliar a resposta ao tratamento.

mais

ablação a laser ou crioterapia concomitante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A terapia focal, como a laserterapia diodo, será sinérgica se realizada no mesmo dia que a quimioterapia.

» Adotada por profissionais experientes, essa abordagem pode evitar a necessidade de radiação por feixe externo e a enucleação aos 3 anos em 100% dos pacientes com doença dos grupos I a IV e em 83% dos pacientes com doença do grupo V da classificação de Reese-Ellsworth.[24]

2a

radioterapia por feixe externo

» Administrada a pacientes com acometimento vítreo persistente após a quimioterapia/terapia focal.

» Embora a radiação por feixe externo tenha sido usada com frequência no passado, atualmente, ela é reservada para casos que não respondem satisfatoriamente à quimioterapia e/ou terapia focal. Essa limitação se deve ao aumento do risco de cânceres secundários nessa população.

» As taxas de preservação do olho com a radiação por feixe externo são de 95% para olhos nos grupos I a III da classificação de Reese-Ellsworth. Foi observada uma taxa de 83% de preservação do olho aos 3 anos na grande série dos grupos IV e V de olhos tratados com uma abordagem de feixe lateral padrão.[29] Um estudo dos olhos no grupo Vb da classificação de Reese-Ellsworth demonstrou uma taxa de 81% de sobrevivência ocular em 1 ano e 53% de sobrevivência ocular aos 10 anos.[30]

3a

terapia com carboplatina periocular

Opções primárias

» **carboplatina:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Agudo

» Os pacientes com acometimento vítreo não calcificado, apesar do tratamento com quimioterapia, laserterapia focal e radiação por feixe externo/braquiterapia, podem ser tratados com terapia com carboplatina periocular como última opção antes da enucleação.[31]

» O tratamento tem potencial de produzir efeitos colaterais oculares importantes, como fibrose dos músculos extraoculares e atrofia do nervo óptico.[32] [33] No entanto, não há toxicidade sistêmica.

» Este tratamento não é efetivo para acometimento sub-retiniano.

4a enucleação

» A enucleação é realizada quando os tumores não respondem a terapias de salvamento do globo ocular com radioterapia e terapia com carboplatina periocular.

sem acometimento vítreo

- tumor >2 diâmetros de disco de tamanho

1a quimioterapia sistêmica ou intra-arterial

Opções primárias

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
-e-
» **vincristina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
-e-
» **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
-e-
» **vincristina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
-e-
» **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
-e-
» **ciclosporina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **melfalana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-arterial
-e/ou-

Agudo

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-arterial -e/ou-

» **topotecana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-arterial

» O tratamento geralmente consiste em quimioterapia com 6 a 9 ciclos de um esquema intravenoso sistêmico de 3 ou 4 medicamentos (ou seja, carboplatina, vincristina, etoposídeo, ± ciclosporina) acompanhado de terapia focal com ablação a laser ou crioterapia.[24] Há muitas variações entre as instituições quanto ao número de medicamentos e ciclos utilizados.

» Uma opção de tratamento alternativo corresponde a 1 ou mais ciclos de quimioterapia intra-arterial com 1 ou mais dos seguintes agentes: melfalano, carboplatina ou topotecana.[25]

» Os pacientes são submetidos a exames sob anestesia regulares e frequentes, a fim de avaliar a resposta ao tratamento.

mais

ablação a laser ou crioterapia concomitante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A terapia focal, como a laserterapia diodo, será sinérgica se realizada no mesmo dia que a quimioterapia.

» Adotada por profissionais experientes, essa abordagem pode evitar a necessidade de radiação por feixe externo e a enucleação aos 3 anos em 100% dos pacientes com doença dos grupos I a IV e em 83% dos pacientes com doença do grupo V da classificação de Reese-Ellsworth.[24]

2a

radioterapia por feixe externo

» Administrada a pacientes que desenvolvem acometimento vítreo após a quimioterapia e a terapia focal.

» Embora a radiação por feixe externo tenha sido usada com frequência no passado, atualmente, ela é reservada para casos que não respondem satisfatoriamente à quimioterapia e/ou terapia focal. Essa limitação se deve ao aumento do risco de cânceres secundários nessa população.

» As taxas de preservação do olho com a radiação por feixe externo são de 95% para olhos nos grupos I a III da classificação de

Agudo

■ tumor de 2 diâmetros de disco ou menos de tamanho

Reese-Ellsworth. Foi observada uma taxa de 83% de preservação do olho aos 3 anos na grande série dos grupos IV e V de olhos tratados com uma abordagem de feixe lateral padrão.[29] Um estudo dos olhos no grupo Vb da classificação de Reese-Ellsworth demonstrou uma taxa de 81% de sobrevivência ocular em 1 ano e 53% de sobrevivência ocular aos 10 anos.[30]

3a terapia com carboplatina periocular

Opções primárias

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes com acometimento vítreo não calcificado, apesar do tratamento com quimioterapia, laserterapia focal e radiação por feixe externo/braquiterapia, podem ser tratados com terapia com carboplatina periocular como última opção antes da enucleação.[31]

» O tratamento tem potencial de produzir efeitos colaterais oculares importantes, como fibrose dos músculos extraoculares e atrofia do nervo óptico.[32] [33] Não há toxicidade sistêmica.

» Este tratamento não é efetivo para acometimento sub-retiniano.

4a enucleação

» A enucleação é realizada quando os tumores não respondem a terapias de salvamento do globo ocular com radioterapia e terapia com carboplatina periocular.

1a ablação a laser focal isolada

» Pacientes com uma história familiar de retinoblastoma que são examinados no nascimento e cujos tumores são detectados ainda muito pequenos (2 diâmetros de disco ou menores) muitas vezes podem ser tratados somente com laser focal, produzindo resultados satisfatórios.[28]

2a quimioterapia sistêmica ou intra-arterial

Opções primárias

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **vincristina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Agudo

OU

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **vincristina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **ciclosporina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **melfalana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-arterial

-e/ou-

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-arterial

-e/ou-

» **topotecana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-arterial

» O tratamento geralmente consiste em quimioterapia com 6 a 9 ciclos de um esquema intravenoso sistêmico de 3 ou 4 medicamentos (ou seja, carboplatina, vincristina, etoposídeo, ± ciclosporina) acompanhado de terapia focal com ablação a laser ou crioterapia.[24] Há muitas variações entre as instituições quanto ao número de medicamentos e ciclos utilizados.

» Uma opção de tratamento alternativo corresponde a 1 ou mais ciclos de quimioterapia intra-arterial com 1 ou mais dos seguintes agentes: melfalano, carboplatina ou topotecana.[25]

» Os pacientes são submetidos a exames sob anestesia regulares e frequentes, a fim de avaliar a resposta ao tratamento.

mais

ablação a laser ou crioterapia concomitante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A terapia focal, como a laserterapia diodo, será sinérgica se realizada no mesmo dia que a quimioterapia.

» Adotada por profissionais experientes, essa abordagem pode evitar a necessidade de radiação por feixe externo e a enucleação aos 3 anos em 100% dos pacientes com doença dos grupos I a IV e em 83% dos pacientes com

Agudo

doença do grupo V da classificação de Reese-Ellsworth.[24]

3a radioterapia por feixe externo

» Administrada a pacientes que desenvolvem acometimento vítreo após a quimioterapia/terapia focal.

» Embora a radiação por feixe externo tenha sido usada com frequência no passado, atualmente, ela é reservada para casos que não respondem satisfatoriamente à quimioterapia e/ou terapia focal. Essa limitação se deve ao aumento do risco de cânceres secundários nessa população.

» As taxas de preservação do olho com a radiação por feixe externo são de 95% para olhos nos grupos I a III da classificação de Reese-Ellsworth. Foi observada uma taxa de 83% de preservação do olho aos 3 anos na grande série dos grupos IV e V de olhos tratados com uma abordagem de feixe lateral padrão.[29] Um estudo dos olhos no grupo Vb da classificação de Reese-Ellsworth demonstrou uma taxa de 81% de sobrevivência ocular em 1 ano e 53% de sobrevivência ocular aos 10 anos.[30]

4a terapia com carboplatina periocular

Opções primárias

» **carboplatina:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes que desenvolvem acometimento vítreo, apesar do tratamento com quimioterapia, laserterapia focal e radiação por feixe externo/braquiterapia, podem ser tratados com terapia com carboplatina periocular como última opção antes da enucleação.[31]

» O tratamento tem potencial de produzir efeitos colaterais oculares importantes, como fibrose dos músculos extraoculares e atrofia do nervo óptico.[32] [33] No entanto, não há toxicidade sistêmica.

» Pode ser eficaz para acometimento vítreo não calcificado, mas não é eficaz para acometimento sub-retiniano.

5a enucleação

» A enucleação é realizada quando os tumores não respondem a terapias de salvamento do globo ocular com radioterapia e terapia com carboplatina periocular.

Agudo

doença metastática

1a terapia multimodal

Opções primárias

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **vincristina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **citarabina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **tiotepa**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A doença extraocular e a metastática são relativamente raras nos EUA, mas constituem um problema comum e difícil em países em desenvolvimento. O tratamento depende do local das metástases.

Agudo

» Invasão do nervo óptico/coroide: a quimioterapia é o tratamento de primeira escolha (por exemplo, carboplatina, etoposídeo, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina). Também é possível administrar agentes intratecais, sendo o esquema mais comum composto de metotrexato, citarabina e um corticosteroide.

» Invasão orbital: estudos demonstraram o uso bem-sucedido de quimioterapia agressiva (por exemplo, etoposídeo, cisplatina, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida) em conjunto com radioterapia (radioterapia por feixe externo).[\[36\]](#) [\[37\]](#) [\[38\]](#) [\[39\]](#)

» Invasão do sistema nervoso central (SNC): o prognóstico permanece desfavorável para esses pacientes, com muito poucos sobreviventes relatados, mesmo entre os pacientes tratados com terapia multimodal agressiva, incluindo quimioterapia intensiva (por exemplo, carboplatina, etoposídeo, ciclofosfamida), quimioterapia intratecal e irradiação cefalorraquidiana.[\[40\]](#) [\[41\]](#)

» Invasão da medula óssea, dos ossos e do tecido mole: envolve quimioterapia de alta dose (por exemplo, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposídeo, tiotepa, cisplatina, carboplatina) com resgate das células-tronco, com ou sem radiação.[\[42\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#) [\[47\]](#) [\[48\]](#)

Em curso

recidiva

■ terapia de pós-salvamento do globo ocular

1a braquiterapia

» Usada para tumores circunscritos, focais e não maculares, sem acometimento vítreo associado surgindo após o tratamento com outras modalidades.

» Embora não seja muito usada para essa doença, a braquiterapia com iodo ou rutênio pode ser ocasionalmente útil para esses tumores específicos. O iodo-125 é atualmente o isótopo mais usado na braquiterapia para retinoblastoma. A principal vantagem desse isótopo é que as sementes radioativas podem ser colocadas em uma placa personalizada, desenvolvida de acordo com o tamanho da lesão.

Em curso

■ pós-enucleação

1a

» A braquiterapia produz efeitos colaterais mínimos, com quase nenhuma exposição à radiação para os tecidos adjacentes e a órbita contralateral. Geralmente, é necessária a internação de alguns dias do paciente devido às leis de segurança da radiação, o que pode ser difícil para uma criança pequena.

radioterapia por feixe externo

» Se houver recorrência pós-enucleação, a terapia de primeira linha será radiação por feixe externo.

adjunto

quimioterapia sistêmica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **vincristina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **carboplatina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **vincristina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **ciclosporina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Dependendo da extensão da recorrência orbital, alguns pacientes podem receber um ciclo de quimioterapia sistêmica, além de radioterapia.

Novidades

Quimioterapia intravítrea

O objetivo da quimioterapia intravítrea é controlar o acometimento vítreo. Essa terapia foi amplamente utilizada no Japão, mas há poucos dados disponíveis sobre a melhor prática de cuidados, e havia algumas preocupações referentes à disseminação do tumor ao longo do percurso da agulha.[51] A melfalana intravítrea foi investigada para acometimento vítreo após terapias prévias de quimioterapia intra-arterial ou quimiorredução sistêmica.[52] Olhos tratados com melfalana de baixa dose demonstraram menos controle e efeitos colaterais mínimos, enquanto aqueles tratados com doses mais elevadas demonstraram controle excelente. A dose mais elevada foi tóxica, com hipotonia persistente e atrofia degenerativa do globo ocular. Não houve disseminação do tumor extraocular. Um estudo realizado na Columbia University avaliou o risco de disseminação do tumor extraocular em 304 pacientes que recebem injeções intravítreas terapêuticas para retinoblastoma.[53] Somente um paciente teve disseminação do tumor extraocular, e houve um paciente no qual o tratamento intravítreo não pôde ser descartado como um contribuinte à doença metastática. A proporção de sujeitos com disseminação do tumor extraocular possivelmente por conta do tratamento intravítreo nessa revisão sistemática foi de 0.007 (intervalo de confiança [IC] de 95% de 0.0008 a 0.0236), com um acompanhamento médio de 72.1 meses. Em um subconjunto de 61 pacientes que recebem tratamento intravítreo via técnicas de injeção com aumento da segurança (347 injeções, acompanhamento médio de 19.6 meses), não houve relatos de disseminação do tumor. Foi concluído que a metástase do retinoblastoma após a terapia intravítrea é rara e não deve impedir seu uso clínico em casos selecionados de forma adequada. Outros agentes intravítreos, como topotecana, também foram usados, apresentando resultados semelhantes.[54] A quimioterapia intravítrea também tem sido usada como um tratamento adjuvante em alguns centros. Naqueles virgens de tratamento e nos anteriormente tratados para retinoblastoma, a quimioterapia intravítrea adjuvante (com ou sem quimioterapia periocular) com quimioterapia sistêmica ou intra-arterial, foi associada a um tempo menor até a regressão e menos recidivas.[55] [56] No entanto, a quimioterapia intravítrea foi associada à retinopatia em sal em pimenta, e também uma redução nas respostas à eletrorretinografia (ERG), com um estudo demonstrando, em média, um aumento na amplitude da ERG de 5.3 microvolts para cada injeção intravítrea de melfalana.[55]

Recomendações

Monitoramento

Os lactentes com história familiar prévia de retinoblastoma são examinados em 24 a 48 horas após o nascimento e com 3, 6 e 12 semanas de idade. Todos esses exames iniciais são realizados sem anestesia. Em seguida, os exames seriados são feitos com 16, 24, 34, 44 e 54 semanas de idade, com anestesia geral. Após o exame na 54ª semana, os pacientes são examinados aproximadamente a cada 12 semanas.

Para todos os outros pacientes com suspeita de retinoblastoma, não há um cronograma de exames aceito. A razão disso é que há muitas variações entre os pacientes nas taxas de formação de novos focos de retinoblastoma, de recorrência de tumores tratados previamente e de formação de tumores no outro olho. O cronograma de exames e de tratamento é altamente individualizado e voltado para os fatores de risco específicos do paciente.

Instruções ao paciente

Os pacientes e seus pais devem ser avisados que o tratamento do retinoblastoma requer a abordagem de uma equipe especializada que incorpore o paciente, a família, o oncologista ocular, o pediatra e o oftalmologista. Uma vez iniciado o tratamento para retinoblastoma, é necessário realizar o exame periódico sob anestesia para vigilância e detecção da atividade da doença. Informações online ao paciente, de fontes recomendadas, podem ser úteis para instrução do paciente.

[[The Childhood Eye Cancer Trust \(CHECT\)](#)]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hemorragia intrarretiniana e oclusões vasculares após quimioterapia intra-arterial	curto prazo	média
<p>A quimioterapia intra-arterial tem sido associada com hemorragia intrarretiniana e oclusões vasculares.^[57]</p> <p>O diagnóstico se baseia no exame clínico.</p> <p>Atualmente, não há tratamento disponível. Em alguns casos, deve-se considerar a enucleação se a resposta ao tumor estiver comprometida.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
formação de catarata após radiação por feixe externo	curto prazo	média
<p>A radiação por feixe externo pode causar a formação de catarata, além de vermelhidão periorbital, edema e ressecamento dos olhos.</p> <p>O diagnóstico se baseia na presença de diminuição da visão e no exame com lâmpada de fenda.</p> <p>Removida com cirurgia após um período suficiente de quiescência do tumor.</p>		
hipoplasia do osso temporal após radiação por feixe externo	longo prazo	alta
<p>A probabilidade aumenta em crianças que recebem radioterapia antes dos 6 meses de idade.</p> <p>O diagnóstico é baseado em exame clínico.</p> <p>Atualmente, não há tratamento disponível.</p>		
fibrose dos músculos extraoculares após terapia com carboplatina	variável	alta
<p>A terapia com carboplatina periocular pode produzir efeitos colaterais oculares importantes, como fibrose dos músculos extraoculares e atrofia do nervo óptico.[32] [33] Não há toxicidade sistêmica.</p> <p>O diagnóstico é baseado em exame clínico.</p> <p>Atualmente, não há tratamento disponível.</p>		
atrofia do nervo óptico após terapia com carboplatina	variável	média
<p>Em alguns casos, a carboplatina periocular pode causar atrofia do nervo óptico.[32] [33]</p> <p>O diagnóstico é baseado na diminuição da visão, na presença de um defeito papilar aferente relativo e palidez do nervo óptico.</p> <p>Atualmente, não há tratamento disponível.</p>		
malignidade secundária	variável	baixa
<p>A quimioterapia e a radioterapia para retinoblastoma podem induzir malignidades secundárias (por exemplo, linfoma, leucemia). Sabe-se que o etoposídeo derivado de epipodofilotoxina induz leucemias secundárias caracterizadas por reorganizações do ácido desoxirribonucleico (DNA) específico do local em pacientes de câncer pediátrico.[58]</p> <p>Geralmente diagnosticada clinicamente com base em sintomas provenientes da área afetada (por exemplo, dor nos ossos em casos de sarcoma osteogênico).</p> <p>Tratada por oncologistas pediátricos e cirurgiões gerais da mesma forma que as malignidades primárias do mesmo subtipo, geralmente, com combinações de cirurgia, quimioterapia e radiação.</p>		

Prognóstico

Enucleação

- A sobrevida do paciente é de 99%, mas obviamente sem salvamento ocular.[2]

Quimioterapia intravenosa sistêmica combinada com terapia focal

- Em centros médicos especializados, a quimioterapia intravenosa sistêmica combinada com terapia focal resulta em uma taxa de salvamento ocular de 100% dos pacientes com doença dos grupos I a IV e 83% dos pacientes com doença do grupo V da classificação de Reese-Ellsworth.[24] Geralmente, a sobrevida do paciente chega a 95%.

Terapia focal isolada

- Em pacientes adequadamente selecionados (ou seja, tumores de 2 diâmetros de disco ou menores), é possível atingir taxas de 100% de salvamento ocular somente com terapia focal.[2] Quando o salvamento ocular tem sucesso, não há efeito na sobrevida do paciente.

Radiação por feixe externo

- Uma abordagem de feixe lateral padrão produz uma taxa de 95% de salvamento ocular para olhos nos grupos I a III e uma taxa de salvamento ocular aos 3 anos de 83% nos olhos nos grupos IV e V da classificação de Reese-Ellsworth.[29] Para tumores no grupo Vb da classificação de Reese-Ellsworth, ela produz uma taxa de 81% de salvamento ocular em 1 ano e de 53% de salvamento ocular aos 10 anos.[30]
- Este tratamento causa maior mortalidade do paciente devido a cânceres secundários ocorridos a uma taxa de 0.5% a 1% por ano.

Quimioterapia periocular

- Esta técnica produz uma taxa de salvamento ocular de cerca de 50%, mas geralmente é usada apenas em casos refratários avançados.[2] Quando o salvamento ocular tem sucesso, não há efeito na sobrevida do paciente.

Braquiterapia

- Quando usada após a quimioterapia primária ou a radioterapia por feixe externo, a braquiterapia produz uma taxa de 60% de salvamento ocular.[50] Quando o salvamento ocular tem sucesso, não há efeito na sobrevida do paciente.

Doença metastática

- Em geral, a maioria dos estudos demonstrou que os pacientes com doença metastática disseminada para locais que não sejam o sistema nervoso central apresentam melhor resultado que os pacientes com doença no sistema nervoso central (SNC).
- As taxas de mortalidade de pacientes com invasão do nervo óptico/coroide variam de 0% a 81% para invasão da coroide; 0% a 37% para tumor anterior à lâmina crivosa ou até ela; 13% a 69% para tumor além da lâmina crivosa, mas que não atinge a margem cirúrgica e 50% a 81% para tumor na margem cirúrgica.[34] Essas taxas de mortalidade representam dados de 23 estudos diferentes envolvendo pacientes com doença unilateral, realizados no decorrer de muitos anos, com protocolos de tratamento diversos. Consequentemente, é desafiador estabelecer comparações precisas entre os estudos.
- A doença orbital impõe um risco elevado de mortalidade.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization

Publicado por: European Retinoblastoma Imaging Collaboration

Última publicação em:
2012

América do Norte

ACR appropriateness criteria: orbits, vision and visual loss

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2012

Pediatric eye evaluations PPP

Publicado por: American Academy of Ophthalmology

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

Ophthalmic services for children

Publicado por: Royal College of Ophthalmologists

Última publicação em:
2012

América do Norte

National retinoblastoma strategy: Canadian guidelines for care

Publicado por: Canadian Ophthalmological Society

Última publicação em:
2009

Recursos online

1. [The Childhood Eye Cancer Trust \(CHECT\)](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Melhora no desfecho: há evidências de baixa qualidade na forma de um estudo observacional envolvendo 28 olhos de 23 pacientes recém-diagnosticados com retinoblastoma que demonstraram uma melhora no desfecho quando usaram, como terapia inicial, quimioterapia superseletiva administrada pela artéria oftálmica.[26] Foi possível evitar a necessidade de enucleação, radiação primária ou uso de quimioterapia sistêmica em 27 dos 28 olhos. Outro estudo observacional que utilizou quimioterapia intra-arterial supraseletiva em 12 olhos com retinoblastoma avançado mostrou ausência de progressão em 9 dos 12 olhos (75%), sendo que 3 precisaram de enucleação e mostraram tumores viáveis em exames histopatológicos.[27] Os efeitos adversos foram leves.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Villegas VM, Hess DJ, Wildner A, et al. Retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 Nov;24(6):581-8
- Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin N Am*. 2005 Mar;18(1):41-53,
- Mastrangelo D, De Francesco S, Di Leonardo A, et al. Does the evidence matter in medicine? The retinoblastoma paradigm. *Int J Cancer*. 2007 Dec 1;121(11):2501-5. [Texto completo](#)
- Houston SK, Pina Y, Clarke J, et al. Regional and temporal differences in gene expression of LH(BETA)T(AG) retinoblastoma tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 23;52(8):5359-68. [Texto completo](#)
- Ajioka I, Dyer MA. A new model of tumor susceptibility following tumor suppressor gene activation. *Cell Cycle*. 2008 Mar 15;7(6):735-40.
- Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jun;129(6):732-7.

Referências

1. Villegas VM, Hess DJ, Wildner A, et al. Retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 Nov;24(6):581-8
2. Scheffler AC, Abramson DH. Retinoblastoma: what is new in 2007-2008. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Nov;19(6):526-34.
3. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin N Am*. 2005 Mar;18(1):41-53,
4. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina*. 2004 Dec;24(6):828-48.
5. Ballarati L, Elena Rossi E, Bonati MT, et al. 13q deletion and central nervous system anomalies: further insights from karyotype - phenotype analyses of 14 patients. *J Med Genet*. 2007;44:e60.
6. Tamboli A, Podgor MJ, Horm JW. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. *Arch Ophthalmol*. 1990 Jan;108(1):128-32.
7. Childhood Eye Cancer Trust. Information about retinoblastoma for health professionals. [internet publication]. [Texto completo](#)
8. Augsburger JJ, Oehlschlager U, Manzitti JE. Multinational clinical and pathologic registry of retinoblastoma. Retinoblastoma International Collaborative Study report 2. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995 Aug;233(8):469-75.

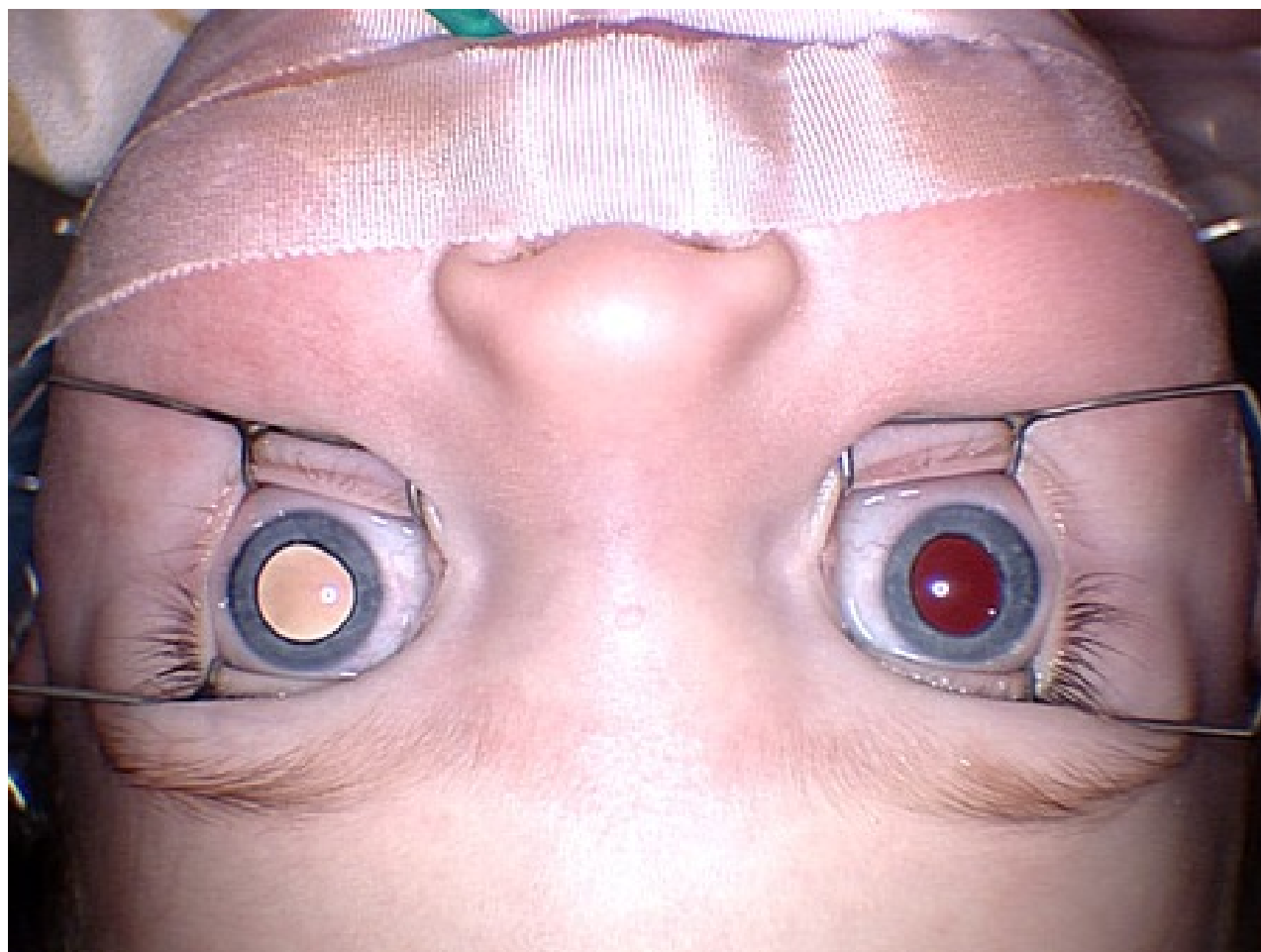
9. Mastrangelo D, De Francesco S, Di Leonardo A, et al. Does the evidence matter in medicine? The retinoblastoma paradigm. *Int J Cancer*. 2007 Dec 1;121(11):2501-5. [Texto completo](#)
10. Dimaras H, Khetan V, Halliday W, et al. Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma; increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet*. 2008 May 15;17(10):1363-72.
11. Houston SK, Pina Y, Clarke J, et al. Regional and temporal differences in gene expression of LH(BETA)T(AG) retinoblastoma tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 23;52(8):5359-68. [Texto completo](#)
12. Leiderman YI, Kiss S, Mukai S. Molecular genetics of RB1 - the retinoblastoma gene. *Semin Ophthalmol*. 2007 Oct-Dec;22(4):247-54.
13. 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 Oct;6(10):4010-6. [Texto completo](#)
14. Dryja TP, Mukai S, Petersen R, et al. Parental origin of mutations of the retinoblastoma gene. *Nature*. 1989 Jun 15;339(6225):556-8.
15. DerKinderen DJ, Koten JW, Tan KE, et al. Parental age in sporadic hereditary retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1990 Dec 15;110(6):605-9.
16. Matsunaga E, Minoda K, Sasaki MS. Parental age and seasonal variation in the births of children with sporadic retinoblastoma: a mutation-epidemiologic study. *Hum Genet*. 1990 Jan;84(2):155-8.
17. Ajioka I, Dyer MA. A new model of tumor susceptibility following tumor suppressor gene activation. *Cell Cycle*. 2008 Mar 15;7(6):735-40.
18. Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, et al. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jan;137(1):18-23.
19. Truong B, Green AL, Friedrich P, et al. Ethnic, racial, and socioeconomic disparities in retinoblastoma. *JAMA Pediatr*. 2015 Dec;169(12):1096-104.
20. Vigoda MM, Latiff A, Murray TG, et al. Can children undergoing ophthalmologic examinations under anesthesia be safely anesthetized without using an IV line? *Clin Ophthalmol*. 2011;5:503-8. [Texto completo](#)
21. Houston SK, Berrocal AM, Murray TG. The future of diagnostic imaging in retinoblastoma. *J AAPOS*. 2011 Apr;15(2):125-6.
22. Mohney BG, Robertson DM. Ancillary testing for metastasis in patients with newly diagnosed retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1994 Dec 15;118(6):707-11.
23. Silva RA, Dubovy SR, Fernandes CE, et al. Retinoblastoma with Coats' response. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011 Dec 16;42 Online:e139-43.

24. Scheffler AC, Cicciarelli N, Feuer W, et al. Macular retinoblastoma: evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy and repetitive foveal laser ablation. *Ophthalmology*. 2007 Jan;114(1):162-9.
25. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jun;129(6):732-7.
26. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*. 2010;117:1623-1629.
27. Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, et al. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:171-176.
[Texto completo](#)
28. Houston SK, Wyckoff CC, Berrocal AM, et al. Lasers for the treatment of intraocular tumors. *Lasers Med Sci*. 2013 May;28(3):1025-34.
29. Scott IU, Murray TG, Feuer WJ, et al. External beam radiotherapy in retinoblastoma: tumor control and comparison of 2 techniques. *Arch Ophthalmol*. 1999 Jun;117(6):766-70.
30. Abramson DH, Beaverson KL, Chang ST, et al. Outcome following initial external beam radiotherapy in patients with Reese-Ellsworth group Vb retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2004 Sep;122(9):1316-23.
31. Leng T, Cebulla CM, Scheffler AC, et al. Focal periocular carboplatin chemotherapy avoids systemic chemotherapy for unilateral, progressive retinoblastoma. *Retina*. 2010;30(suppl 4):S66-S68.
32. Mulvihill A, Budning A, Jay V, et al. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2003 Aug;121(8):1120-4.
33. Schmack I, Hubbard GB, Kang SJ, et al. Ischemic necrosis and atrophy of the optic nerve after periocular carboplatin injection for retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2006 Aug;142(2):310-5.
34. Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, et al. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol*. 2001 Jan;119(1):41-8.
35. Chantada GL, Dunkel IJ, de Dávila MT, et al. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol*. 2004 Aug;88(8):1069-73. [Texto completo](#)
36. Zelter M, Damel A, Gonzalez G, et al. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer*. 1991 Oct 15;68(8):1685-90.
37. Kiratli H, Bilgiç S, Ozerdem U. Management of massive orbital involvement of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):322-6.
38. Goble RR, McKenzie J, Kingston JE, et al. Orbital recurrence of retinoblastoma successfully treated by combined therapy. *Br J Ophthalmol*. 1990 Feb;74(2):97-8. [Texto completo](#)

39. Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma: the experience of a single institution with 33 patients. *Cancer*. 1994 Jul 15;74(2):722-32.
40. Sandri A, Besençon L, Acquaviva A, et al. "Eight drugs in one day" chemotherapy in a nonfamilial bilateral retinoblastoma with recurrent cerebrospinal fluid metastases. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Nov-Dec;15(6):557-61.
41. Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol*. 1995 Apr;13(4):902-9.
42. 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. *Eur J Cancer*. 1997 Dec;33(14):2368-75.
43. White L. Chemotherapy for retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 1995 May;24(5):341-2.
44. Schouten-Van Meeteren AY, Moll AC, Imhof SM, et al. Overview: chemotherapy for retinoblastoma: an expanding area of clinical research. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Jun;38(6):428-38.
45. Matsubara H, Makimoto A, Higa T, et al. A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Apr;35(8):763-6.
46. Kremens B, Wieland R, Reinhard H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Feb;31(4):281-4.
47. Hertzberg H, Kremens B, Velten I, et al. Recurrent disseminated retinoblastoma in a 7-year-old girl treated successfully by high-dose chemotherapy and CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Mar;27(6):653-5.
48. Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer*. 2000 Nov 15;89(10):2117-21.
49. Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):2116-21.
50. Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW, et al. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Aug;43(2):134-9.
51. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug;96(8):1078-83.
52. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2012 Oct;130(10):1268-71. [Texto completo](#)
53. Smith SJ, Smith BD. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2013 Oct;97(10):1231-6.

54. Shields CL, Douglass AM, Beggache M, et al. Intravitreal chemotherapy for active vitreal seeding from retinoblastoma: outcomes after 192 consecutive injections - the 2015 Howard Naquin lecture. *Retina*. 2016 Jun;36(6):1184-90.
55. Francis JH, Brodie SE, Marr B, et al. Efficacy and toxicity of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma: four-year experience. *Ophthalmology*. 2017 Apr;124(4):488-495.
56. Francis JH, Iyer S, Gobin YP, et al. Retinoblastoma vitreal seed clouds (class 3): a comparison of treatment with ophthalmic artery chemosurgery with or without intravitreal and periocular chemotherapy. *Ophthalmology*. 2017 May 22 [Epub ahead of print].
57. Silva RA, Dubovy SR, Hess D, et al. Hemorrhage as a sign of treatment failure after intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma. *J AAPOS*. 2015 Jun;19(3):268-70.
58. Rivera GK, Pui CH, Santana VM, et al. Etoposide in the treatment of childhood cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;34 Suppl:S89-S95.

Imagens



IMAGES

Figura 1: Leucocoria (reflexo luminoso pupilar branco) no olho esquerdo de um paciente com retinoblastoma unilateral

Acervo do Dr Timothy Murray

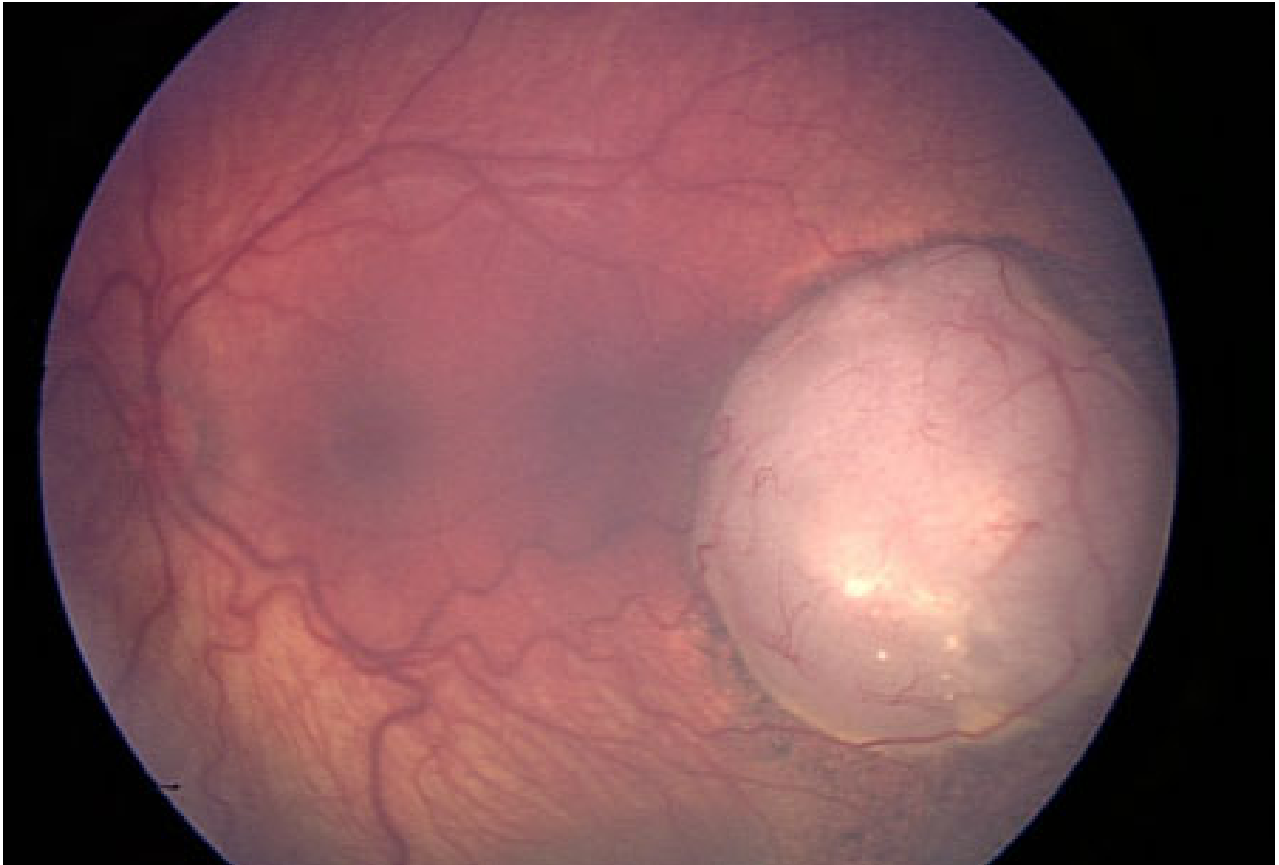


Figura 2: Foco extenso de retinoblastoma no olho esquerdo

Acervo do Dr Timothy Murray

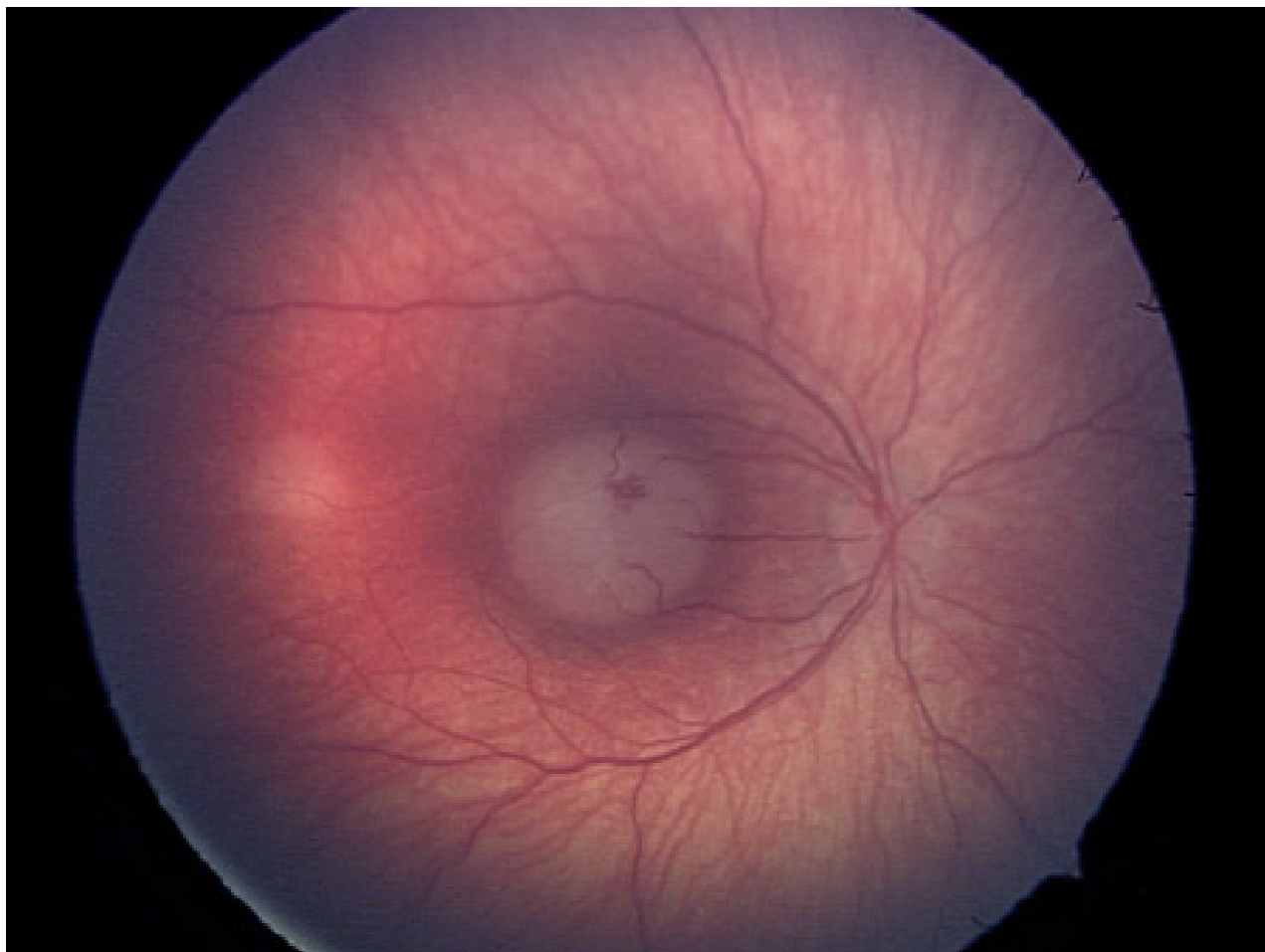


Figura 3: Retinoblastoma macular no olho direito

Acervo do Dr Timothy Murray

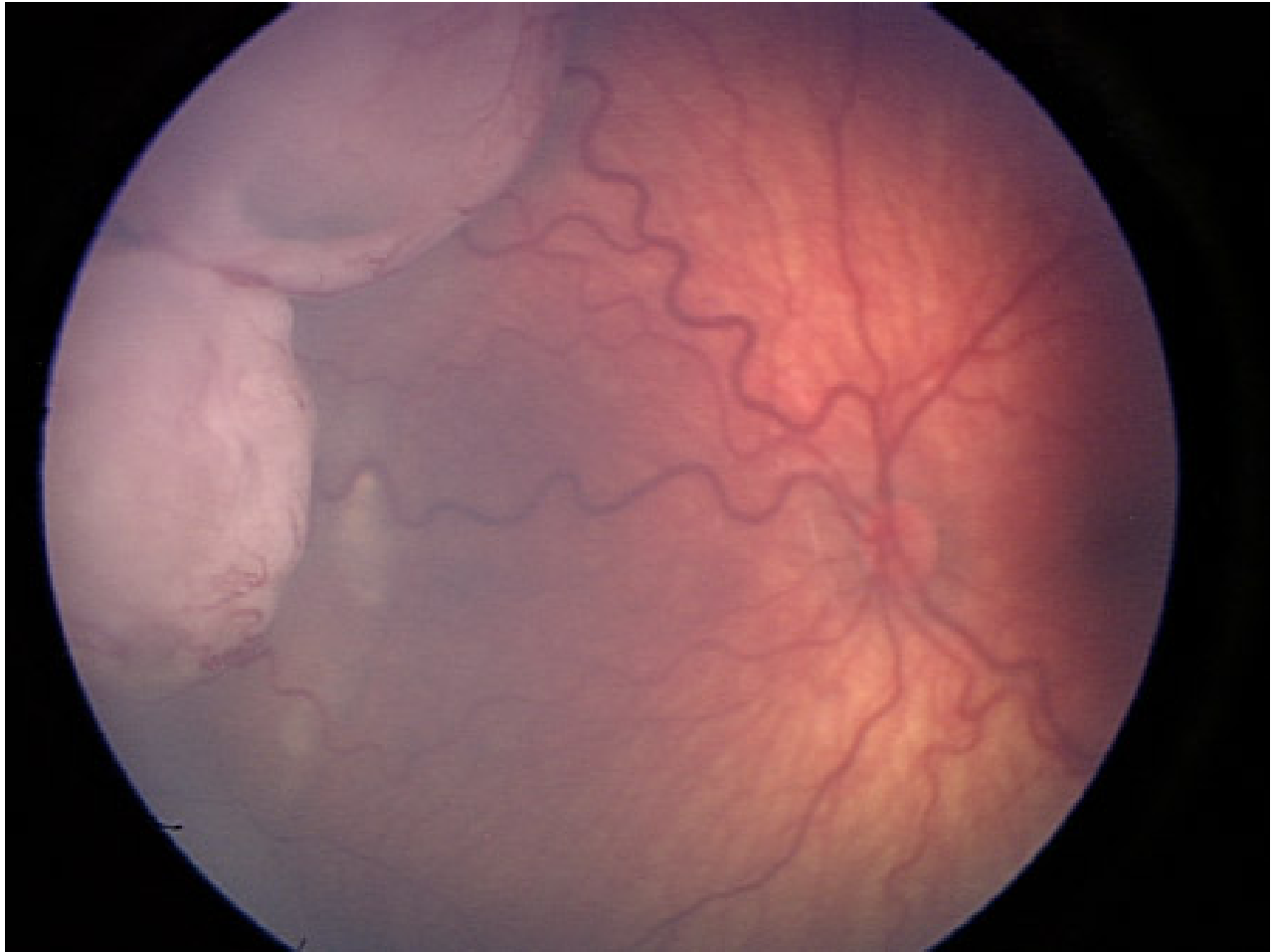


Figura 4: Dois focos extensos de retinoblastoma no olho esquerdo; presença de acometimento sub-retiniano associado

Acervo do Dr Timothy Murray

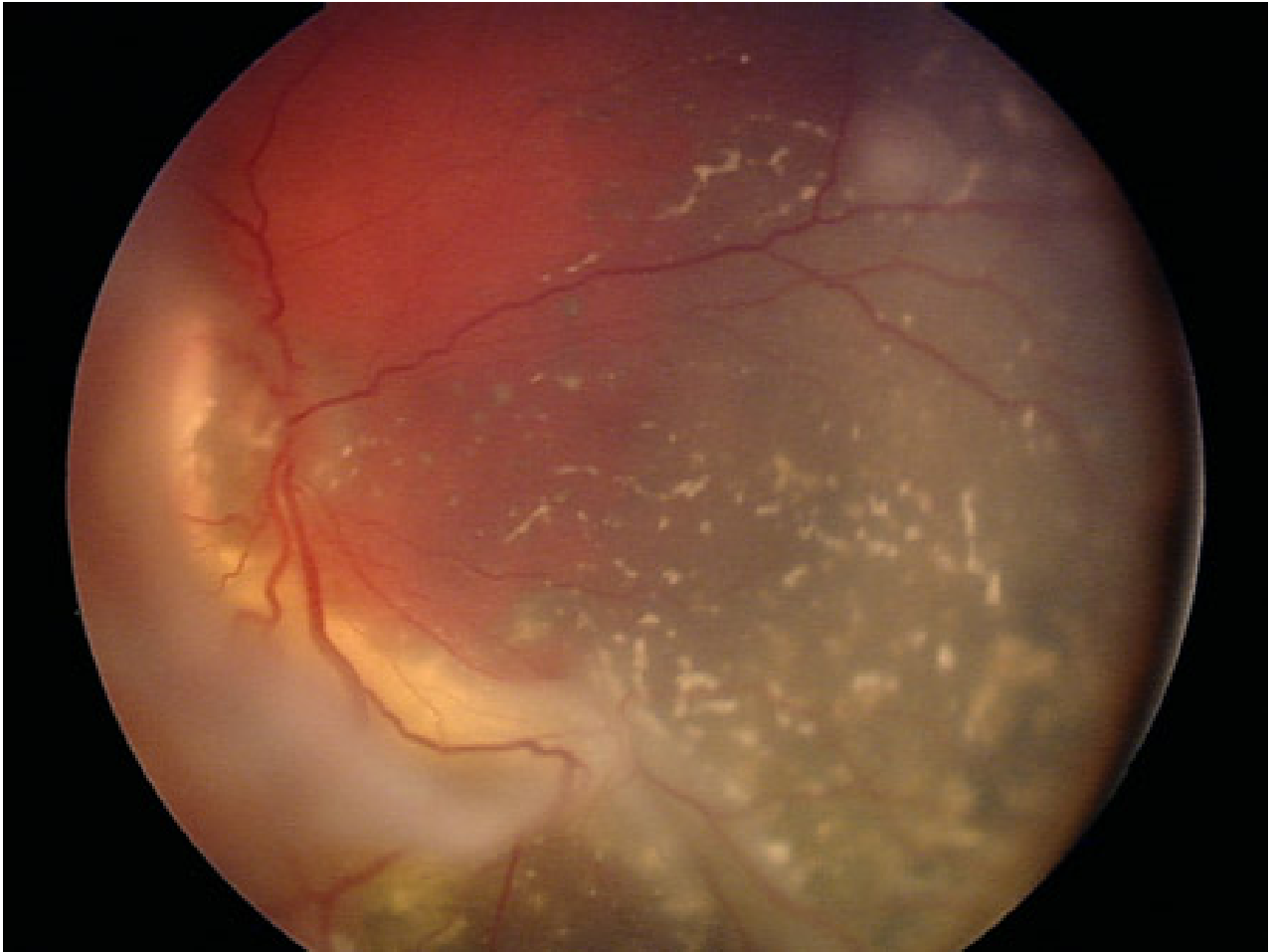


Figura 5: Acometimento vítreo associado a retinoblastoma

Acervo do Dr Timothy Murray

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Timothy G. Murray, MD, MBA, FACS

Founding Director/CEO

Murray Ocular Oncology and Retina, Miami, FL

DIVULGAÇÕES: TGM is an author of a number of references cited in this monograph.

Victor M. Villegas, MD

Ophthalmologist/Ocular Oncologist

Bascom Palmer Eye Institute, Miami, FL

DIVULGAÇÕES: VMV is an author of a reference cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr Timothy G. Murray and Dr Victor M. Villegas would like to gratefully acknowledge Dr Amy C. Scheffler, a previous contributor to this monograph, and Dr Steven Houston, III, MD for his contribution to the monograph. ACS is an author of a number of references cited in this monograph. SH declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Susan Schneider, MD

Director

Pharmaceutical Clinical & Scientific Affairs, Bausch & Lomb, Rochester, NY

DIVULGAÇÕES: SS declares that she has no competing interests.

Francis Munier, MD

Professor and Head of Pediatric Ocular Oncology Unit

Jules Gonin Eye Hospital, Lausanne, Switzerland

DIVULGAÇÕES: FM declares that he has no competing interests.