

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**Simone Geiger de Almeida Selistre**

**CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE  
RETINOBLASTOMA IDENTIFICADOS NOS SERVIÇOS DE ONCOLOGIA  
PEDIÁTRICA, OFTALMOLOGIA E GENÉTICA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE/RS**

**PORTO ALEGRE – RIO GRANDE DO SUL  
2013**

### CIP - Catalogação na Publicação

Geiger de Almeida Selistre, Simone  
CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE  
RETINOBLASTOMA IDENTIFICADOS NOS SERVIÇOS DE  
ONCOLOGIA PEDIÁTRICA, OFTALMOLOGIA E GENÉTICA NO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE/RS / Simone  
Geiger de Almeida Selistre. -- 2013.  
114 f.

Orientadora: Patrícia Ashton-Prolla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2013.

1. Retinoblastoma. 2. Neoplasia Maligna da  
Retina. 3. Neoplasia Maligna Ocular. 4.  
Retinoblastoma Hereditário. 5. Câncer Pediátrico. I.  
Ashton-Prolla, Patrícia, orient. II. Título.

**Simone Geiger de Almeida Selistre**

**CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE  
RETINOBLASTOMA IDENTIFICADOS NOS SERVIÇOS DE ONCOLOGIA  
PEDIÁTRICA, OFTALMOLOGIA E GENÉTICA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE/RS**

**Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós- Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, como  
exigência parcial à obtenção do título  
de Mestre.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patrícia Ashton-  
Prolla.**

**PORTO ALEGRE – RIO GRANDE DO SUL**

**2013**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

## CIP - Catalogação na Publicação

Geiger de Almeida Selistre, Simone  
CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE  
RETINOBLASTOMA IDENTIFICADOS NOS SERVIÇOS DE  
ONCOLOGIA PEDIÁTRICA, OFTALMOLOGIA E GENÉTICA NO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE/RS / Simone  
Geiger de Almeida Selistre. -- 2013.  
114 f.

Orientadora: Patrícia Ashton-Prolla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2013.

1. Retinoblastoma. 2. Neoplasia Maligna da  
Retina. 3. Neoplasia Maligna Ocular. 4.  
Retinoblastoma Hereditário. 5. Câncer Pediátrico. I.  
Ashton-Prolla, Patrícia, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Dedicatória**

**Dedico este trabalho a todos os pacientes com retinoblastoma e à seus pais que confiaram a vida de seus filhos à este hospital e às equipes multidisciplinares que lhes trataram.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Jesus Cristo por tudo que Ele representa em nossas vidas.

Agradeço, aos meus pais, Girlaine Maria Geiger de Almeida “in memorian” e José Teixeira de Almeida “in memorian” por me ensinarem a amar e respeitar o próximo e a buscar a felicidade aonde ela estiver.

Agradeço à minha filha Stela que é a razão de tudo que sonho para as nossas vidas e ao meu marido Adroaldo que foi incansável mesmo nos momentos mais difíceis.

Agradeço à minha tia Ruth, meus primos, meu sogro Erotildes e demais familiares por acreditarem em mim e serem compreensivos pelas minhas ausências.

Agradeço aos amigos-pais Suzana e José Felipe Amato por me apoiarem sempre e serem exemplos de competência profissional e honradez.

Agradeço à meus amigos-irmãos Dr<sup>a</sup> Nêmora Mendes e Dr<sup>o</sup> Paulo Fell por serem meus grande amigos desde o primeiro dia de faculdade.

Agradeço especialmente à minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patrícia Ashton-Prolla pelo carinho, confiança, dedicação, orientação, inestimável experiência e seriedade durante todo o mestrado.

Agradeço ao Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Algemir Lunardi Brunetto que esteve à frente da chefia do Serviço de Oncologia Pediátrica, desde meu ingresso em 1994 até início deste ano, e foi a “mola” propulsora para meu ingresso no Mestrado.

Agradeço também ao Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Mário Evangelista que hoje está à frente da chefia do Serviço de Oncologia Pediátrica, mas acima de tudo está ao nosso lado.

Agradeço especialmente à amiga e parceira de trabalho Dr<sup>a</sup> Clarice Meneses que me incentiva todos os dias dentro e fora do trabalho.

Agradeço aos amigos Dr<sup>a</sup> Adriana, Dr<sup>o</sup> Lauro, Jiseh, Dr<sup>a</sup> Tanira, Dr<sup>a</sup> Rebeca que são ótimos parceiros de trabalho no hospital e pelos dias que permitiram que eu me ausentasse da assistência para me dedicar à dissertação.

Agradeço ao Dr<sup>o</sup> Marcelo Maestri, à enfermeira Patrícia Santos-Silva, à doutora Juliana Giacomazzi e ao mestre Luciano Guimarães que me ajudaram em momentos essenciais do mestrado e sem eles não teria conseguido finalizar com êxito.

Agradeço à equipe do SAMIS-HCPA (Serviço de Arquivo Médico e Informações em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre) pela grande ajuda com extrema boa vontade no acesso aos prontuários, assim como a todos que participaram e contribuíram com a execução do projeto.

Agradeço aos professores que estiveram presentes na minha vida durante a escola, graduação, residência médica e mestrado, dividindo comigo conhecimento, experiências e valores morais e éticos fundamentais ao meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço a todos do Serviço de Oncologia Pediátrica e equipe multidisciplinar, Serviço de Genética Médica, Laboratório de Medicina Genômica e Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas Porto Alegre pela colaboração na realização projeto.

Agradeço às pessoas que ajudaram para que este trabalho se tornasse possível, citados na sessão de agradecimentos do manuscrito.

`A todos, meu sincero agradecimento.

**O segredo do sucesso não está em fazer previsões do futuro. Está em preparar-se para o futuro que não pode ser previsto”.**

**(Michael Hammer)**



## APRESENTAÇÃO

O presente trabalho foi resultado de um estudo colaborativo envolvendo os Serviços de Oncologia Pediátrica, Oftalmologia e Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O estudo foi orientado pela Prof<sup>a</sup> Patrícia Ashton-Prolla e supervisionado pelo Dr<sup>o</sup> Marcelo Maestri. O levantamento dos indivíduos incluídos na pesquisa foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## RESUMO

Retinoblastoma (Rb) é o tumor ocular mais frequente na infância e cada grande Centro deve conhecer o perfil dos seus pacientes. Foi realizado um estudo do tipo coorte retrospectivo e incluiu pacientes com Rb atendidos entre 1983 e 2012 nos Serviços de Oncologia Pediátrica, Oftalmologia e Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). De um total de 165 registros no período foram efetivamente incluídos 140 pacientes, sendo 95,0% destes provenientes de municípios do Rio Grande do Sul. Os sinais mais frequentes ao diagnóstico foram: leucocoria (73,6%) e estrabismo (20,7%). Identificamos a seguinte distribuição: doença unilateral (65,0%), bilateral (32,9%) sendo 80,4% com doença multifocal ( $p=0,015$ ), trilateral (2,1%). A idade média dos pacientes por ocasião dos primeiros sinais e sintomas foi de 18,1 meses [mediana=12,0] e a idade média ao diagnóstico foi 23,5 meses [mediana=16,5]. Cinquenta pacientes (35,7%) foram diagnosticados no 1º ano de vida. O tempo de diagnóstico médio da coorte foi 5,4 meses [mediana=3,0], (amplitude=0-77,0).

A idade média aos primeiros sinais e sintomas do grupo com critérios de hereditariedade foi de 12,3 meses enquanto a do grupo não hereditário foi de 21,6 meses ( $p=0,001$ ), enquanto a idade média ao diagnóstico foi de 15,9 meses vs. 28 meses, respectivamente ( $p<0,001$ ). Entretanto não houve diferença na sobrevida entre esses subgrupos. O estadiamento ocular dos pacientes ao diagnóstico na sua maioria foi avançado (classificação de Reese V em 76,5%, Internacional D ou E em 78,1%), sendo que 35,2% dos unilaterais e 34,8% dos bilaterais já apresentavam doença extraocular em pelo menos um olho ao diagnóstico. Quinze pacientes (10,7%) tinham doença metastática ao diagnóstico. Em relação ao tratamento, diferentes modalidades foram utilizadas, sendo a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia, sendo esta enucleação em 88,1% e exenteração em 11,9%. Uma parcela significativa dos pacientes foi tratada com quimioterapia sistêmica (57,1%) e/ou radioterapia (37,1%). Do total de pacientes recrutados, 131 (93,6%) permaneceram vinculados ao hospital até 2012 ou até o óbito. Destes, 32 (22,9%) recidivaram, resultando em 19 óbitos com 84,2% por progressão do Rb. Uma segunda neoplasia primária esteve presente em 4,3% (N=6) e dentre esses, um paciente teve uma terceira neoplasia primária. O tempo de seguimento médio foi

323,2 meses [300,3; 346,1]. As sobrevidas nos diferentes subgrupos foram as seguintes: sobrevida global 86,4%; no não metastático 92,0%; no metastático 40,0%; entre os intraoculares 94,0%; entre os extraoculares 68,5%; entre os unilaterais e bilaterais ambos com cerca de 88,0%; entre os trilaterais (N=3) todos foram a óbito; entre os unilaterais intraoculares 94,9% e extraoculares 75,0% e entre os bilaterais intraoculares 94,5% e extraoculares 68,4%. No nosso meio, o diagnóstico de Rb ainda é feito predominantemente em estadios avançados o que reduz a sobrevida dos pacientes e o índice de preservação do olho e da visão, além de aumentar a intensidade dos tratamentos realizados e conseqüentemente, toxicidade e efeitos tardios destes. Avaliações clínicas e oftalmológicas periódicas nos primeiros anos de vida da criança oferecem maior oportunidade de um diagnóstico precoce e o encaminhamento rápido à um Centro de Referência multidisciplinar que contemple cuidados terciários em Oftalmologia e Oncologia Pediátrica é fundamental. Existe grande necessidade de investimentos regionais que facilitem o acesso ao diagnóstico e tratamento do Rb, o tumor ocular mais frequente na infância.

**Palavras-chave:** Retinoblastoma; Neoplasia Maligna da Retina; Neoplasia Maligna Ocular; Retinoblastoma Hereditário; Câncer Pediátrico.

## ABSTRACT

Retinoblastoma (Rb) is the most frequent ocular tumor diagnosed in children and every pediatric hospital must be familiar with its clinical presentation and patient characteristics. A retrospective cohort study was undertaken, with patients diagnosed with retinoblastoma from 1983 until 2012, treated at the Pediatric Oncology Unit, Ophthalmology Unit, and Medical Genetics Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Of a total of 165 registries during this time frame, 140 patients were included in this study, with 95% of them from the state of Rio Grande do Sul. The most frequent signs and symptoms at diagnosis were: leukocoria (73.6%) and strabismus (20.7%). The following distribution was identified: unilateral disease (65.0%), bilateral disease (32.9%), being 80.4% with multifocal disease, ( $P=0,015$ ), and trilateral disease (2.1%). The average age of patients at the appearance of the first sign or symptom was 18.1 months [median=12.0] and the average age at diagnosis was 23.5 months [median=16.5]. Fifty patients (35.7%) were diagnosed during their first year of age. The average time to diagnosis was of 5.4 months [median=3.0], (amplitude=0-77.0).

In the hereditary retinoblastoma group, the average age at the appearance of the first sign or symptom was 12.3 months, whereas the non-hereditary group presented the first sign or symptom on average at 21.6 months ( $P=0,001$ ). The average age at diagnosis was 15.9 months vs. 28 months for the hereditary and non-hereditary patients, respectively ( $P<0.001$ ). However, no significant difference in overall survival was found when both groups were compared. Ocular staging at diagnosis was, for the most part, advanced disease, (Reese V classification: 76.5%, Internacional Classification of Retinoblastoma D or E in 78.1% patients), being that 35.2% of cases were comprised of unilateral disease and 34.8% of patients with bilateral disease already presented with extraocular lesions in at least one eye at diagnosis. Fifteen patients (10.7%) presented with metastasis at diagnosis. With regards to treatment, different modalities were employed, being that most patients underwent surgery with enucleation in 88.1% and e exenteration in 11.9%. A significant number of patients received systemic chemotherapy (57.1%) and/or radiotherapy (37.1%). Of all patients included, 131 (93.6%) remained in follow up at the hospital until 2012 or until their demise. Of these patients, 32 (22.9%) relapsed, leading to 19 deaths, 84.2% of them due to disease progression. Secondary

malignancies were present in 6 patients (4.3%) and, of these, one patient presented with two different secondary malignancies. The average time of patient follow up was 323.2 months [300.3; 346.1]. Overall survival was of 86.4%, with the following time frames among the different patient subgroups: 92.0% for non-metastatic patients, 40.0% for metastatic patients, intraoculares 94.0% for patients with intraocular disease, and 68.5% for patients with extraocular lesions. With regards to unilateral or bilateral disease, overall survival was of 88.0%; for patients with trilateral disease, (N=3) all patients expired. Survival of patients with unilateral and intraocular disease was of 94.9%; patients with unilateral and extraocular disease presented a overall survival of 75.0%. Patients with bilateral intraocular lesions overall survival was of 94.5%, whereas patients with bilateral and extraocular disease had an overall survival of 68.4%. In our setting, Rb diagnosis still occurs when the patients already manifest advanced disease, which reduces considerably their overall survival and preservation of the ocular globe and vision. Moreover, late diagnosis requires more aggressive treatments, and consequently leads to more frequent toxicities and late side effects. Periodic clinical and ophthalmologic evaluations during the first years of a child's life offer a greater chance of early diagnosis and referral to a multidisciplinary pediatric oncology center, which is crucial for the patient's well being. There is much need of further investments which facilitate patient access to diagnosis and treatment for Rb, which is the most common ocular tumor in children.

**Keywords:** retinoblastoma; malignant tumors of the retina; ocular malignant tumors; hereditary retinoblastoma; pediatric tumors.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Principais tumores diagnosticados na infância e adolescência.....	23
Figura 2. Hipótese de Knudson, 1971.....	27
Figura 3. Esquema demonstrando a ocorrência da forma esporádica do Rb e da forma hereditária.....	28
Figura 4. Criança com leucocoria (à esquerda) e estrabismo convergente (à direita).....	34
Figura 5. Outros sinais suspeitos de retinoblastoma, tais como hifema (a), buftalmo (b), celulite (c) .....	35
Figura 6. Lesões iniciais (a), médias (b) e avançadas (c) de Rb (visto na fundoscopia).....	36
Figura 7. Tomografia evidenciando calcificações intraoculares, além de comprometimento de nervo óptico e de SNC por Rb. ....	38
Figura 8. Lesões oculares causadas por doença de Coats (à esquerda) e por Rb (à direita). ....	40
Figura 9. Lesões oculares causadas por toxocaríase. ....	40
Figura 10. Lesão ocular causada por persistência do vítreo fetal. ....	40
Figura 11. Lesões oculares causadas por retinopatia da prematuridade. ....	40
Figura 12. Microscopia de retinoblastoma: composto de pequenas células redondas azuis que surgem da retina (ret); células tumorais com áreas geográficas de necrose (N) e invasão do vítreo (vit) (ampliação original x2.) ..	42
Figura 13. Microscopia típica de retinoblastoma bem diferenciado com rosetas de Flexner & Wintersteiner (HE x200.). ....	42
Figura 14. Procedimento cirúrgico de enucleação (a) e o globo ressecado com o coto do nervo óptico comprido (b). ....	49
Figura 15. Globo ocular com doença extra-ocular volumosa e do procedimento cirúrgico de exenteração. ....	49
Figura 16. Procedimento de crioterapia. ....	50
Figura 17. Lesões de Rb (fundoscopia) antes da crioterapia e termoterapia transpupilar (a) e após o tratamento focal (b), regressão grau I à esquerda e grau IV à direita. ....	50
Figura 18. Procedimento de braquiterapia. ....	52

<b>Figura19. Efeitos adversos da radioterapia – dermatite actínica (a) e hipoplasia orbitária (b). .....</b>	<b>52</b>
<b>Figura 20. Lesões de Rb (fundoscopia) após tratamento sistêmico com quimioterapia associado ao tratamento focal. ....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 21. Mortalidade associada à radioterapia prévia. ....</b>	<b>57</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais diferenças entre Rb não hereditário ou hereditário.....	29
Tabela 2. Probabilidade de mutação do gene <i>RB1</i> conforme história familiar, foco e lateralidade.....	30
Tabela 3. Aconselhamento Genético: risco do filho seguinte ter Rb. ....	31
Tabela 4. Riscos empíricos da ocorrência de Rb na irmandade e prole de um probando com Rb sem mutação identificada no gene <i>RB1</i> . ....	32
Tabela 5. Classificação do CCG de Rb extraocular .....	39
Tabela 6. Classificação Ocular de Reese-Ellsworth .....	43
Tabela 7. Classificação Internacional para Rb Intraocular (ABCDE).....	44
Tabela 8. Correspondência entre a Classificação Ocular de Reese-Ellsworth e a Classificação Internacional para Rb Intraocular (ABCDE).....	45
Tabela 9. Classificação Internacional do Rb (Chantada).....	45



**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

- ABCDE* – Classificação Internacional para Retinoblastoma Intraocular
- ADN – Ácido desoxirribonucleico
- AHOPCA – *Central American Association for Pediatric Hematology and Oncology*
- CBO – Conselho Brasileiro de Oftalmologia
- CCG – *Children's Cancer Group*
- CID – Código Internacional de Doenças
- CNPq – Conselho Nacional de Pesquisa
- DP – Diâmetro papilar
- EO – Extraocular
- EUA – Estados Unidos da América
- FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa
- FISH – *Fluorescent in situ hybridization*
- GALOP – *Latin American Group of Pediatric Oncology*
- HCPA – Hospital de Clínicas de Porto alegre
- IC95% – Intervalo de confiança de 95%
- ICE – Ifosfamida, Carboplatina, Etoposide
- INCA – Instituto Nacional do Câncer
- INTCR – *International Network for Cancer Treatment and Research*
- IO – intraocular
- MLPA – *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- P – Valor-P
- PCR – *Polimerase Chain Reaction*
- QMT – Quimioterapia sistêmica
- Rb – Retinoblastoma
- RCBP – Registro de Câncer Base Populacional
- Ret – Retina
- RNM – Ressonância Magnética
- RR – Risco Relativo
- RetMex – *Mexican Retinoblastoma Group*
- SAMIS – Serviço de Arquivo Médico e Informações em Saúde

SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria

SEER – *Surveillance, Epidemiology and End Results*

SIOP-PODC – *International Society of Paediatric Oncology - Committee on Developing Countries*

SNC – Sistema Nervoso Central

SUS – Sistema Único de Saúde

TC – Tomografia Computadorizada

TCTH – Transplante com células tronco-hematopoiéticas

Vit – Vítreo

vs. – Versus

**SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1. Câncer infantil no Brasil e no mundo .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2. Retinoblastoma (Rb) .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2.1. Definição .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2.2. Epidemiologia .....</b>	<b>25</b>
<b>2.2.3. Genética do Rb .....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.4. Investigação citomolecular .....</b>	<b>32</b>
<b>2.2.5. Diagnóstico do Rb .....</b>	<b>34</b>
<b>2.2.6. História natural e evolução clínica do Rb .....</b>	<b>38</b>
<b>2.2.7. Diagnóstico diferencial .....</b>	<b>39</b>
<b>2.2.8. Patologia .....</b>	<b>41</b>
<b>2.2.9. Sistemas de Classificação do Rb .....</b>	<b>43</b>
<b>2.2.10. Tratamento do Rb .....</b>	<b>47</b>
<b>2.2.11. Sobrevida .....</b>	<b>56</b>
<b>2.2.12. Rb no Brasil e no mundo .....</b>	<b>59</b>
<b>2.2.13. Rastreamento .....</b>	<b>62</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>64</b>
<b>3.1. Objetivo Principal. ....</b>	<b>64</b>
<b>3.2. Objetivos específicos .....</b>	<b>65</b>
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>66</b>
<b>5. MANUSCRITO EM INGLÊS .....</b>	<b>73</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>102</b>
<b>7. ANEXOS .....</b>	<b>107</b>
<b>7.1. ANEXO 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS CRIADO PELOS PESQUISADORES.....</b>	<b>105</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças mais antigas já conhecidas no Brasil e no mundo e uma das principais causas de óbito nos dias de hoje, sendo considerado um problema de saúde pública. A cada ano, a doença é diagnosticada em aproximadamente dez milhões de indivíduos (Organização Mundial da Saúde 2007).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que há aproximadamente quatro décadas, a situação vem mudando, e a maior parte do ônus global do câncer pode ser observada em países em desenvolvimento, principalmente aqueles com poucos e médios recursos. No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para 2012 apontam para a ocorrência de aproximadamente 385.000 novos casos, excluindo-se os tipos de câncer da pele não melanoma (Instituto Nacional do Câncer, 2012).

O câncer na infância e na adolescência corresponde a 1-3% de todos os tumores malignos na maioria das populações, sendo as leucemias, os tumores do sistema nervoso central, linfomas, sarcomas, neuroblastoma, tumores renais e retinoblastoma, os mais frequentes. Segundo o INCA, o câncer já representa a primeira causa de morte por doença em todas as regiões do Brasil, entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, estimando-se 11.530 casos novos em 2012. O número de óbitos em 2010 foi de 2.740 casos, sendo 1.567 crianças do sexo masculino e 1.173 do sexo feminino (de Camargo *et al.*, 2010).

O retinoblastoma (Rb) é a neoplasia maligna primária intraocular mais comum em crianças. Normalmente ocorre entre o nascimento e cinco anos de idade (Surveillance, Epidemiology and End Results Program, Review 1975-2010; Dimaras *et al.*, 2012; Lohmann, Gallie, 2013).

O Rb ocorre em todo o mundo com uma incidência de um entre 15.000 a 20.000 nascimentos. Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 250 a 300 novos casos são registrados por ano (Aerts *et al.*, 2006; Murphree *et al.*, 2005). É considerado um tumor raro nos países desenvolvidos representando cerca de 3% de todas as neoplasias malignas da infância (Chantada *et al.*, 1999), sendo responsável por 11% dos casos de câncer que se desenvolvem

no primeiro ano de vida, e cerca de 4% e 3,1% dos diagnósticos entre 0-14 anos e na adolescência, respectivamente (Aerts *et al.*, 2006).

Há evidências indiretas que a incidência seja maior em países e continentes em desenvolvimento, como a América Latina, África, Índia e Ásia (sem Japão), chegando a ser considerada nessas regiões, a primeira ou segunda neoplasia sólida da infância (MacCarthy *et al.*, 2006; Chantada *et al.*, 1999).

A sintomatologia depende do estadió da doença, localização intraocular e tamanho da lesão tumoral. O sinal mais frequente é leucocoria, ou pupila branca (“reflexo do olho de gato”), que ocorre em 75% dos casos e resulta do reflexo da luz sobre a superfície branca da massa tumoral, seguido de estrabismo (até 25%) (Shields, 2004).

O Rb pode se manifestar como Rb unilateral (cerca de 60% dos casos) se afetar apenas um olho, com idade média de diagnóstico de 24 meses; Rb bilateral (cerca de 40% dos casos) se ambos os olhos forem afetados, com idade média de diagnóstico de 15 meses e Rb trilateral, que é uma forma rara de apresentação (2 a 3% dos casos). Este se chama assim por ter envolvimento ocular associado à lesão tumoral intracraniana em região supresselar ou na glândula pineal (pinealoblastoma) (Dunkel *et al.*, 2010; Gallie *et al.*, 2003; Murphree *et al.*, 2005; Lohmann, Gallie, 2013).

O Rb hereditário é considerado uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, em que a presença de mutação germinativa no gene *RB1* confere um risco superior a 90% para o desenvolvimento de Rb, incluindo um risco aumentado para o desenvolvimento de outros tipos de câncer, principalmente após o paciente ser submetido ao primeiro tratamento (Aerts *et al.*, 2006; Lohmann, Gallie, 2013; Kleinerman *et al.*, 2005).

Os critérios para suspeitar de Rb hereditário são os seguintes: diagnóstico de Rb unilateral multifocal (14-95% destes são hereditários), tumores bilaterais (aproximadamente 100% destes são hereditários), tumores trilaterais e história familiar de Rb (nestes dois últimos casos 100% dos tumores são hereditários) (Lohmann, Gallie, 2013).

O tratamento do Rb deve ser individualizado e sua escolha é determinada levando-se em conta se a doença é unilateral ou bilateral, qual o estadiamento ocular e sistêmico, idade da criança e o seu potencial visual. O

objetivo do tratamento é primeiramente salvar a vida do paciente. A manutenção do olho e da visão depende da extensão da doença (Melamud *et al.*, 2006; Rodriguez-Galindo *et al.*, 2007).

As formas de tratamento incluem diversas opções, isoladas ou coadjuvantes, como enucleação, laser, crioterapia, radioterapia e quimioterapia sistêmica ou ocular.

A sobrevida geral do Rb é muito favorável, sendo até 93% em cinco anos, quando diagnosticado precocemente em estadió intraocular. E em situações de doença extraocular e metastática há necessidade de tratamentos mais intensivos, existindo maior chance de perder a visão e de ser submetido à cirurgia de retirada do olho envolvido, bem como maior morbidade, conseqüente redução da chance de cura e aumento dos efeitos tardios (MacCarthy *et al.*, 2006; Chantada *et al.*, 1999; Leander *et al.*, 2007; Bowman *et al.*, 2008; Gallie *et al.*, 2003).

Considerando que:

1. é fundamental conhecer o perfil dos pacientes, suas características em relação ao diagnóstico, presença de achados extraoculares e história familiar de neoplasia, abordagem terapêutica, bem como a diferença nos desfechos observados entre os subgrupos de pacientes, como, por exemplo: com doença intra e extraocular, unilaterais, bilaterais e trilaterais, com doença não metastática e metastática e com e sem fenótipo de Rb hereditário;

2. mesmo sendo o Rb o câncer ocular mais frequente na infância existem poucos dados que descrevam o perfil dos pacientes diagnosticados e tratados no Sul do Brasil.

O presente estudo se justifica a partir da existência dessas diversas perguntas acerca da epidemiologia dos pacientes com Rb tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre através da análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos e em papel dos pacientes atendidos nos Serviços de Oncologia Pediátrica, Oftalmologia e Genética no período que compreende os anos de 1983 até 2012. Será mostrada a caracterização detalhada da nossa casuística em relação ao diagnóstico, abordagem terapêutica que foi realizada e desfecho até o momento. Estas informações trarão uma importante contribuição para permitir o aprimoramento do atendimento clínico, cirúrgico e genético, tanto na

assistência quanto no ensino e pesquisa. Visa favorecer a implementação de estratégias institucionais para otimizar a sobrevivência de novos pacientes com Rb.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. Câncer infantil no Brasil e no mundo**

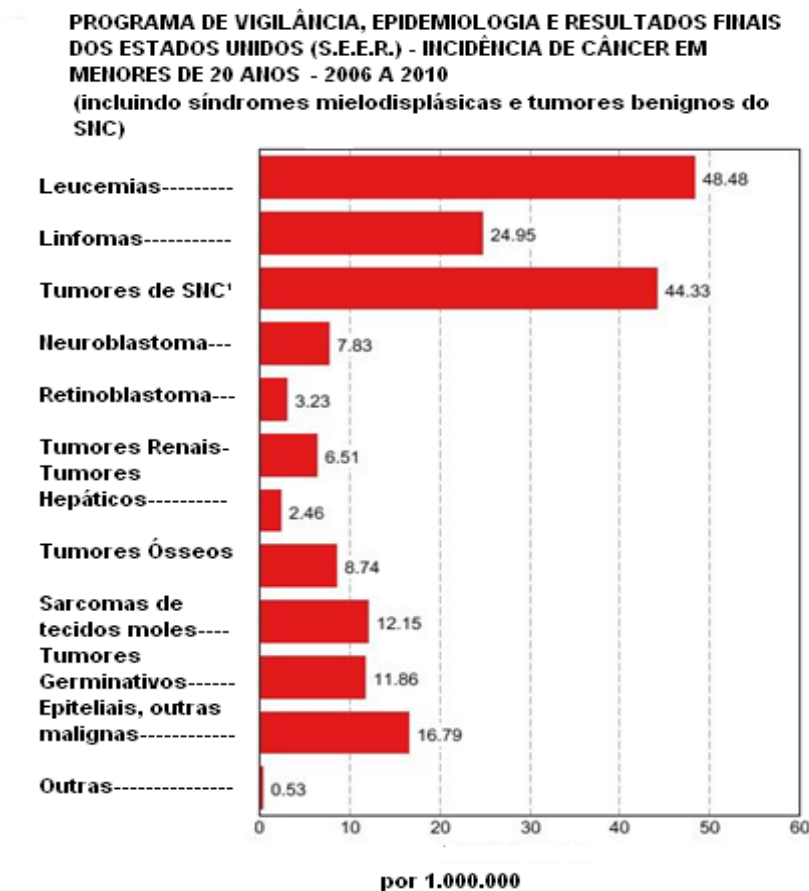
A Organização Mundial da Saúde, baseada nos números de incidência atuais e levando em conta o crescimento e envelhecimento populacional ascendente estima um aumento nas taxas de incidência das doenças nos próximos anos (Organização Mundial da Saúde, 2012). As taxas de incidência do câncer na infância, por exemplo, estão em ascensão nas últimas quatro décadas. Por outro lado, as taxas de cura dos tumores na infância têm aumentado, variando entre 70-90% nos Estados Unidos e entre 70-80% no Brasil, se o diagnóstico for precoce e o tratamento realizado em centros especializados (Instituto Nacional do Câncer, 2012).

Conforme o *National Cancer Institute* aproximadamente 12.400 crianças e adolescentes abaixo de 20 anos recebem o diagnóstico de câncer a cada ano e cerca de 2.300 vão a óbito pela doença nos EUA (Surveillance, Epidemiology and End Results Program, Review 1975-2010).

Os principais tumores na infância e na adolescência, segundo o Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais dos Estados Unidos (SEER), no período de 2006-2010 estão demonstrados na Figura 1.

No Brasil, estima-se que ocorre cerca de 10 mil novos casos de câncer a cada ano em crianças e adolescentes (Instituto Nacional do Câncer, 2012). Dados do ano de 2009 relativos à mortalidade demonstraram que os óbitos por câncer, no Brasil, para a faixa etária de 1 a 19 anos, encontraram-se entre as dez principais causas de óbito no país, sendo os principais tumores as leucemias (25-35% dos casos) e tumores de sistema nervoso central (8-15% dos casos). A partir dos cinco anos, o câncer pediátrico corresponde à primeira causa de óbito por doença em ambos os sexos (Instituto Nacional do Câncer, 2012). A taxa de incidência ajustada por idade no Brasil foi descrita por

Camargo e colaboradores em 2010 como sendo de 154 casos novos anuais por milhão em menores de 15 anos (de Camargo, 2010).



1- Incluindo tumores benignos do Sistema Nervoso Central (SNC)

**Figura 1. Principais tumores diagnosticados na infância e adolescência.**

Modificado de: *National Cancer Institute*.

O grupo pediátrico deve ser estudado separadamente do grupo de pacientes com câncer acima dos 18 anos devido às diferenças histológicas, sítios primários, componentes genéticos associados e particularidades de resposta ao tratamento. Doenças malignas na infância, por serem predominantemente de natureza embrionária, são constituídas de células indiferenciadas, o que ocasiona um crescimento celular mais rápido, menor período de doença subclínica e tendem a responder melhor ao tratamento, e ter melhor prognóstico (Organização Mundial da Saúde, 2012).



O tratamento do câncer pediátrico inclui diferentes opções, dependendo do tipo histológico e extensão local, regional ou sistêmica ao diagnóstico. A doença pode ser tratada com cirurgia, e/ou radioterapia, e/ou tratamento sistêmico com drogas quimioterápicas, isoladamente ou em combinações, devendo seguir as orientações dos protocolos assistenciais nacionais ou internacionais reconhecidos (Organização Mundial da Saúde, 2012). Como as crianças têm maior filtração, depuração renal e metabolismo hepático, é possível tratá-los com doses mais altas dos quimioterápicos, elevando assim sua chance de resposta ao tratamento. Os tratamentos quimioterápicos em altas doses seguidos de transplante com células tronco-hematopoiéticas (TCTH) autólogo estão, também, entre as opções de tratamento mais recentes, indicados para pacientes com câncer e estadió de pior prognóstico. Entre as modalidades de TCTH pode-se destacar a autóloga, alogênica ou singênica, conforme a procedência da medula óssea (Pizzo, Poplack, 2006; Sung *et al.*, 2007).

A melhor terapêutica a ser oferecida por uma instituição ao paciente a fim de garantir índices de cura o mais alto possível pode ser corroborada a partir do maior entendimento do que está sendo atingido de resultados satisfatórios ou não em cada grupo de pacientes, levando em conta o seu diagnóstico específico (Organização Mundial da Saúde, 2012).

## **2.2 RETINOBLASTOMA**

### **2.2.1. Definição**

Entre os tumores da infância, o Rb é a neoplasia ocular maligna primária mais comum. Caracteriza-se como um tumor maligno da retina, que normalmente afeta crianças entre o nascimento e cinco anos de idade, sendo originário da retina embrionária, cuja célula original, fotorreceptora (Surveillance, Epidemiology and End Results Program, Review 1975-2010; Abramson *et al.*, 1985; Dimaras *et al.*, 2012; Lohmann, Gallie, 2013).

A ocorrência da doença não está associada a fatores de risco externos e não se observa diferença entre sexo, raça ou lateralidade ocular, sendo o olho direito e esquerdo igualmente afetado (Abramson, Scheffler, 2004).

O Rb pode se manifestar da seguinte forma:

a) Rb unilateral, quando acomete somente um olho. Ocorre em cerca de 60% dos casos e a idade média ao diagnóstico é de 24 meses. Na maioria dos casos, é unifocal, ou seja, somente um único foco tumoral está presente. O Rb unilateral multifocal pode ocorrer quando está presente mais de uma lesão no mesmo olho e há maiores chances de estar associado à presença de mutação germinativa. No entanto, na maioria das pessoas com Rb unilateral sem história familiar de Rb, o tumor é grande, não sendo possível determinar se surgiu de um único foco (Lohmann, Gallie, 2013).

b) Rb bilateral, se ambos os olhos forem acometidos. Ocorre em cerca de 40% dos casos, com idade média de diagnóstico de 15 meses, sendo frequente a forma multifocal. Semeadura intraocular pode imitar a lesão tumoral multifocal (Lohmann, Gallie, 2013).

c) Rb trilateral, uma forma rara de apresentação (2 a 3% dos casos), quando tem envolvimento ocular associado à lesão tumoral intracraniana em região supra-selar ou na glândula pineal (pinealoblastoma). Nos casos de Rb trilateral o envolvimento ocular é predominantemente bilateral, mas em raras situações pode ser unilateral (Dunkel *et al.*, 2010; Gallie *et al.*, 2003; Murphree *et al.*, 2005; Lohmann, Gallie, 2013).

### **2.2.2. Epidemiologia**

Aproximadamente 63% dos diagnósticos de Rb ocorrem antes dos dois anos e cerca de 95% deles até os cinco anos (Surveillance, Epidemiology and End Results Program, Review 1975-2010). Dados indicam que o atraso ao diagnóstico por mais de seis meses a partir da primeira manifestação clínica está associado a uma mortalidade de 70% (Dimaras *et al.*, 2012).

Apesar de a doença intraocular ser altamente curável e de bom prognóstico (93% de sobrevida em cinco anos), nos países em desenvolvimento, que tem limitações socioeconômicas e dificuldades de acesso ao atendimento médico resultando em atraso no diagnóstico e diagnóstico em estádios avançados (disseminação extraocular), a mortalidade atribuída ao Rb é maior (Souza Filho *et al.*, 2005; Chantada *et al.*, 2011; Chantada *et al.*, 2013). Quando o diagnóstico é realizado em estádios iniciais,

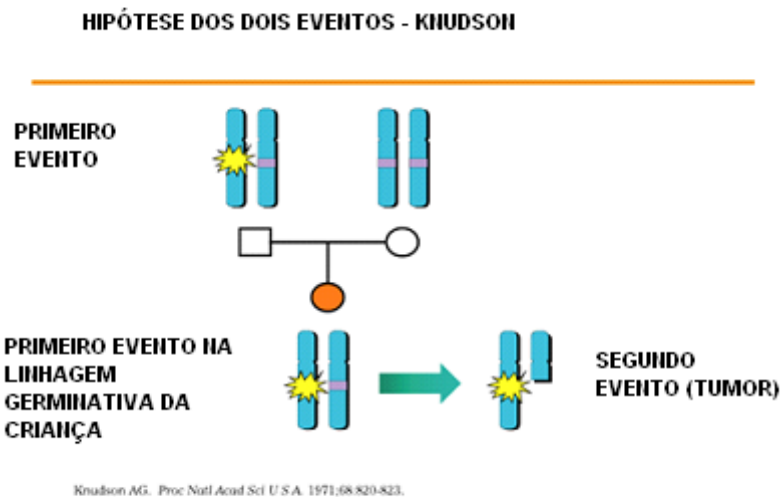
as taxas de sobrevivência são altas, superando 90% em cinco anos (MacCarthy *et al.*, 2006; Leander *et al.*, 2007; Bowman *et al.*, 2008).

### 2.2.3. Genética do Rb

O Rb é uma neoplasia complexa desencadeada por mutações no gene *RB1* que foram inicialmente descritas em 1971 por Alfred Knudson, a partir de observações feitas em 48 casos de Rb. Knudson postulou que a neoplasia era causada por dois eventos deletérios no tecido da retina (mutações), conforme ilustrado na Figura 2. Nos casos com história familiar, o primeiro evento (uma mutação germinativa) seria herdado de um dos genitores (Rb hereditário) (Knudson, 1971).

O gene *RB1* tem comportamento recessivo, isto é, para que o fenótipo tumoral se expresse é necessário que ambos os alelos estejam afetados (Lohmann, Gallie, 2013).

Trata-se de uma doença que ocorre a partir de uma alteração gênica (deleção ou mutação) associada à perda de função dos dois alelos do gene *RB1*, localizado no cromossomo 13 (lócus 13q14). O gene *RB1* possui 27 éxons e codifica uma proteína nuclear envolvida na regulação da transição G1 => S do ciclo celular. Existem mais de 700 mutações pontuais identificadas ao longo do gene *RB1*, a maioria resultando em códons de terminação (58). O tipo de mutação patogênica mais frequentemente observado é transição C => T em códons CGA (gerando códons de terminação UGA), distribuída ao longo do gene. Na maioria dos casos de Rb hereditário, os indivíduos afetados desenvolvem tumores multifocais bilateralmente. Com raras exceções, alelos nulos (não funcionais) do gene *RB1* estão associados à penetrância completa. Menos de 10% dos casos hereditários mostram um fenótipo de “baixa penetrância” com expressividade reduzida (doença unilateral) e penetrância incompleta (menor do que 25%) (Instituto Nacional do Câncer, Manual operacional, 2009; Laloo *et al.*, 2005).



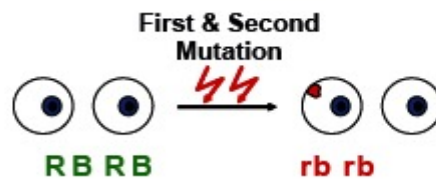
**Figura 2. Hipótese de Knudson, 1971.**

Modificado de: Knudson AG, 1971.

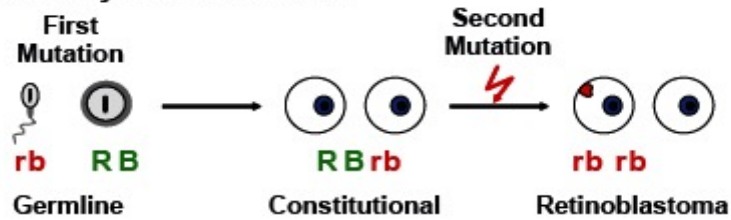
O desenvolvimento do Rb é iniciado se ambos os alelos do gene *RB1* estão mutados (Figura 3). Na forma hereditária, a primeira mutação é herdada através das células germinativas e a segunda ocorre em células somáticas, conforme havia sido proposto originalmente por Knudson. O indivíduo tem um alelo do gene *RB1* inativado ou alterado em todas as células do corpo desde o nascimento (1º evento) e depois sofre perda do segundo alelo somaticamente em uma das células da retina (2º evento) (Knudson, 1971; Lalloo *et al.*, 2005).

Nos casos hereditários, a presença de mutação germinativa do gene *RB1* em um dos pais, confere um risco para filhos de 50% de herdar o gene mutado. Na forma não hereditária, ambas as mutações ocorrem em uma célula somática. Nesses casos, os eventos mutacionais ocorrem na criança sem precedente nos seus pais. Os dois alelos são inativos em uma única célula retiniana progenitora que dará origem ao clone tumoral e as demais células do organismo não apresentam esta alteração (Lohmann, Gallie, 2013).

### Non-Hereditary Retinoblastoma



### Hereditary Retinoblastoma



**Figura 3. Esquema demonstrando a ocorrência da forma esporádica do Rb e da forma hereditária.**

Modificado de: Lohmann, Gallie, 2013.

As principais diferenças entre Rb não hereditário ou hereditário estão colocadas na Tabela 1.

**Tabela 1. Principais diferenças entre Rb não hereditário ou hereditário.**

<b>Descrição</b>	<b>Rb esporádico</b>	<b>Rb hereditário</b>
Incidência	90% 1/100.000 crianças	5-10%
Idade na apresentação (meses)	30	12
Mutação	Somática: a mutação ocorre somente no Rb	Geminativa: a mutação ocorre em todas as células e no Rb
Lateralidade	Unilateral unifocal	Bilateral em 70% Unilateral em 30%, mas multifocal
Segunda neoplasia	Sem risco aumentado	Risco aumentado
Transmissão genética	Não	Sim

Modificado de: Othman, 2012.

O paciente com Rb sem história familiar prévia pode ter a forma hereditária, mas a probabilidade de ter uma mutação germinativa no gene *RB1* é variável, dependendo se a apresentação é unilateral unifocal (15%), multifocal (14-95%) ou bilateral (90%). A forma multifocal está presente em um terço dos casos, em geral bilaterais. Quando os tumores são multifocais geralmente são hereditários, ocorrendo predominantemente em tumores diagnosticados no primeiro ano de vida. Dentre os casos de Rb bilateral, 90% têm caráter hereditário e 10% ocorrem por sucessivas mutações somáticas. Por outro lado, sessenta por cento dos casos são unilaterais e a maioria destas formas não é hereditária (Lohmann, Gallie, 2013).

A probabilidade de uma mutação germinativa no gene *RB1* estar presente em um indivíduo com base no histórico familiar e apresentação do tumor estão resumidas na Tabela 2.

O aconselhamento genético permite aos indivíduos o melhor entendimento sobre a natureza da doença em questão, a sua herança genética e as implicações futuras para ajudá-los a tomar decisões médicas e pessoais. Avalia se a doença em questão teve origem hereditária ou não, bem como pode calcular qual o risco genético para a prole. As indicações do aconselhamento genético para Rb hereditário estão resumidas na Tabela 3.

**Tabela 2. Probabilidade de mutação do gene *RB1* conforme história familiar, foco e lateralidade.**

História familiar?	Multifocal?	Unifocal?	Bilateral?	Probabilidade de mutação
Sim	Sim			100%
Sim		Sim		100%
Sim			Sim	100%
Não			Sim	~ 90%
Não	Sim			5-90%
Não		Sim		~ 15%

Modificado de: Othman, 2012.

**Tabela 3. Aconselhamento Genético: risco do filho seguinte ter Rb.**

Lateralidade	Probabilidade de ser Rb hereditário (%)
<b>Rb Unilateral</b>	
Familiar afetado sem criança afetada	3%
Familiares normais, uma criança afetada.	3%
Um familiar afetado, uma criança afetada.	30%
<b>Rb Bilateral</b>	
Um familiar afetado sem criança afetada	40%
Familiares normais, uma criança afetada.	10%
Um familiar afetado, uma criança afetada.	50%

Modificado de: Othman, 2012.

Os risco empíricos para irmandade e para a prole do probando estão resumidos na Tabela 4.



**Tabela 4. Riscos empíricos da ocorrência de Rb na irmandade e prole de um probando com Rb sem mutação identificada no gene *RB1*.**

Tumor na apresentação do probando			História Familiar	Risco para irmandade do probando	Risco para prole do probando
Bilateral	Unilateral Multifocal	Unilateral Unifocal			
X			Negativa	2%	50%
	X		Negativa	1% - 2%	6% - 50%
		X	Negativa	~1%	6%
		X	Positiva	Variável	Variável
X			Positiva	50%	50%

Modificado de: Othman, 2012.

#### 2.2.4. Investigação citomolecular

Os testes genéticos estão sendo cada vez mais utilizados para avaliar a presença de predisposição hereditária em casos suspeitos. Em 2004 um estudo indiano avaliou o custo e a eficácia da estratégia de triagem genética para Rb estabelecida em um hospital Indiano. Foi realizado um estudo citogenético do sangue periférico e análise molecular do tumor de 25 pacientes com Rb. O custo para a análise do gene *RB1* foi calculado com base no custo dos produtos químicos usados e as taxas de exames clínicos no mesmo hospital. Foi feita uma comparação entre o custo da triagem genética e os testes clínicos para Rb. A adoção de rastreamento genético em casos suspeitos de Rb resultou em uma economia de 3,5 vezes por pessoa e uma economia de seis vezes por família com dois irmãos em comparação com o custo dos exames clínicos (Joseph *et al.*, 2004).

Quando o Rb se apresenta em um indivíduo pela primeira vez naquela família, ele será hereditário em apenas 5% dos casos. Aqueles que carregam a mutação genética podem ser monitorados atentamente para que o tumor possa

ser diagnosticado e tratado em estadios iniciais, podendo assim tentar preservar a visão e principalmente salvar a vida. Aqueles que não são portadores da mutação não precisam ser rotineiramente monitorados e podem ser poupados do processo de vigilância invasiva e os riscos inerentes que acompanham estes procedimentos. Além disso, a informação de que a criança é portadora de uma mutação germinativa em Rb resulta em evitar ao máximo o uso de radioterapia, uma vez que essa terapêutica aumenta significativamente o risco subsequente de uma segunda neoplasia primária (Kleinerman *et al.*, 2005).

No Brasil somente o Instituto Nacional de Câncer (INCA) disponibiliza a investigação citomolecular gratuitamente aos demais Centros do país.

De acordo com o Manual Operacional do Câncer Familiar (hereditário) do INCA, atualmente as técnicas utilizadas no diagnóstico citogenético e molecular do Rb estão descritas abaixo (Instituto Nacional do Câncer, Manual operacional, 2009):

1. O rastreamento de mutações através de amplificação por PCR (*Polimerase Chain Reaction*) seguida de sequenciamento identifica mutações de ponto, que são responsáveis por cerca de 70% das mutações oncogênicas em *RB1*.

2. A análise cromossômica em linfócitos do sangue periférico detecta deleções citogeneticamente visíveis ou outros rearranjos em cerca de 5% dos indivíduos com Rb unilateral e 7,5% dos indivíduos com doença bilateral. Recomenda-se resolução citogenética de 600 a 650 bandas e análise de, pelo menos, 30 metáfases para detecção de rearranjos em mosaico, que podem estar presentes em até 1% dos casos.

3. *Fluorescent in situ hybridization*, ou hibridação *in situ* fluorescente (FISH) detecta deleções submicroscópicas na região cromossômica 13q14.

4. Genotipagem de marcadores polimórficos utilizando microssatélites localizados dentro ou nas proximidades do gene *RB1* podem ser usados em quatro situações: (a) para detectar ausência de um alelo parental na criança, que pode indicar presença de uma deleção germinativa *de novo*; (b) na comparação entre amostra tumoral e de sangue periférico na criança afetada para detectar deleções somáticas que resultam em perda de um alelo; (c) rastrear o alelo mutante em uma família com mais de dois

afetados; (d) determinar se um indivíduo em risco em uma família na qual há apenas um afetado herdou algum alelo presente no indivíduo afetado.

5. Outros métodos de pesquisa de grandes rearranjos, como *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) e PCR multiplex quantitativo podem detectar grandes e pequenas deleções e duplicações, que são responsáveis por 15% das mutações oncogênicas em *RB1*.

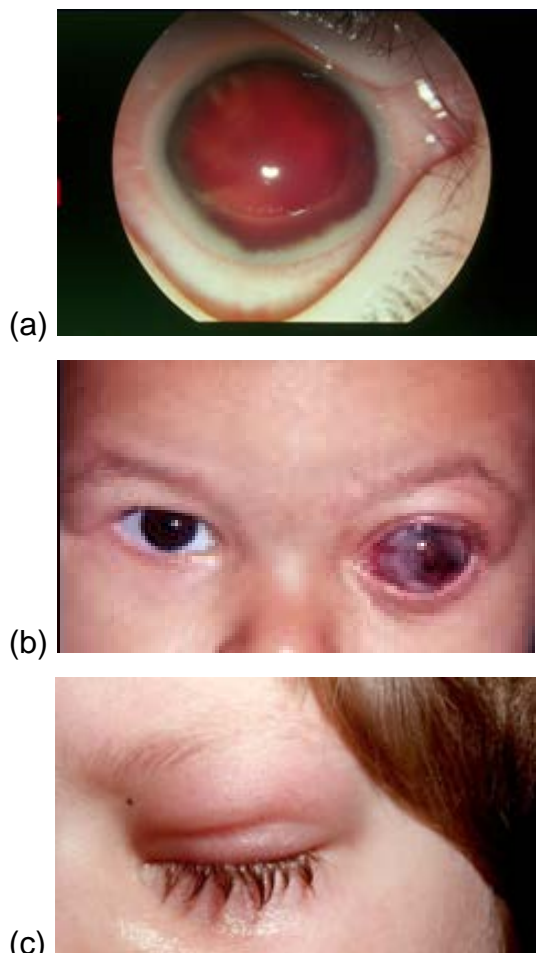
Análise de metilação: hipermetilação da região promotora do gene *RB1* é observada em 10% dos portadores de Rb unilateral esporádicos.

### 2.2.5. Diagnóstico do Rb

O Rb, quando não tratado, é quase sempre fatal e, portanto, o diagnóstico e o tratamento precoces são fundamentais para preservar os olhos, manter a função visual o melhor possível e salvar vidas. A sintomatologia inicial depende do estadió da doença, localização e tamanho da lesão tumoral. O sinal mais frequente é leucocoria (Figura 4), ou pupila branca (“reflexo do olho de gato”). Ocorre em 75% dos casos e resulta do reflexo da luz sobre a superfície branca da massa tumoral (Shields *et al.*, 2004). Outros sinais encontrados são: estrabismo (até 25%) (Figura 4), hifema (sangramento na câmara anterior do olho) (Figura 5), inflamação intraocular, neovascularização da íris, heterocromia de íris, dor ocular, uveíte, glaucoma secundário, bupftalmo (aumento do volume do olho) (Figura 5), redução e até perda de visão e celulite peri-orbitária (Figura 5) (Pizzo, Poplack, 2006).



**Figura 4. Criança com leucocoria (olho direito) e estrabismo convergente (olho esquerdo).** (Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).



**Figura 5. Outros sinais suspeitos de Rb, tais como hifema (a), buftalmo (b), celulite (c).**

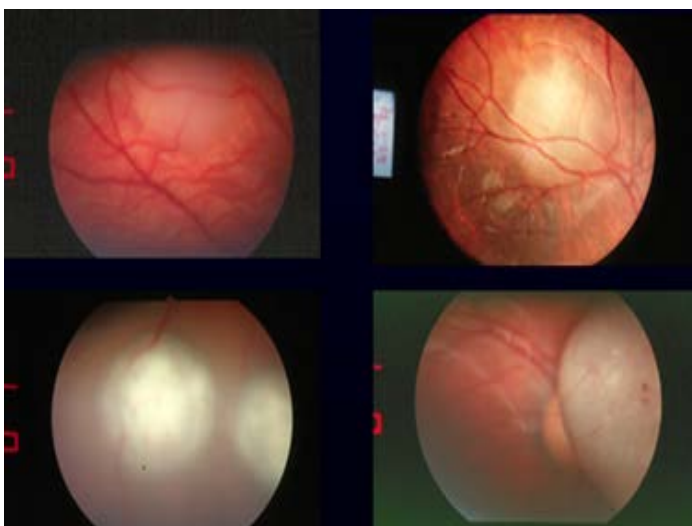
(Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).

O diagnóstico é feito pelo médico oftalmologista, através da oftalmoscopia binocular indireta (Figura 6) após dilatação da pupila por meio farmacológico e, sempre que possível, com a anestesia ou sedação da criança (Chantada *et al.*, 2013).

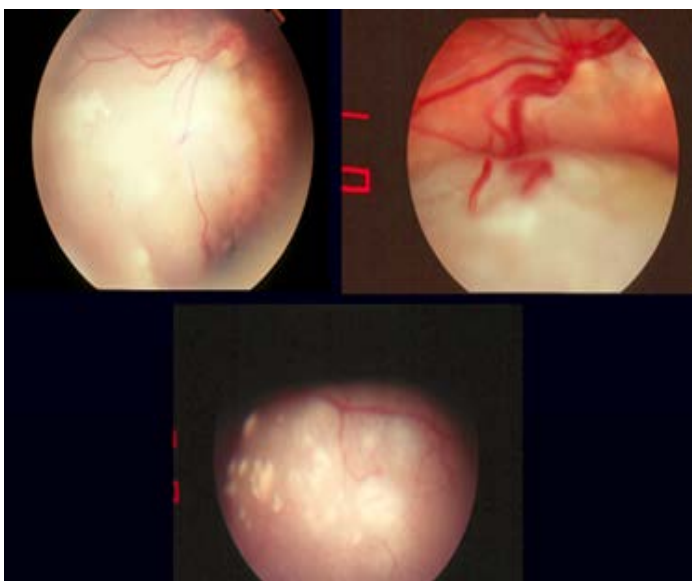
O Rb pode exibir quatro formas de crescimento intraocular: a forma endofítica, a exofítica, a mista e a difusa. Na forma endofítica o tumor cresce desde a retina em direção à cavidade vítrea, o que facilita o diagnóstico pela visualização direta. Na forma exofítica o tumor cresce na direção da coróide ou do espaço subretiniano, elevando a retina, o que pode ocasionar o descolamento da retina e dificuldade na sua visualização direta. Na maioria dos casos o crescimento assume os dois padrões, sendo considerado misto (Kaufman, Paysse, 2013). O tumor tem aparência de uma massa branco-

amarelada, com os vasos da retina dilatados e penetrantes na lesão, podendo ter crescimento como lesão única (unifocal) ou mais de uma lesão (multifocal). Pode apresentar exsudação, causando descolamento da retina, presença de sementes vítreas ou grumos celulares subretinianos. A forma difusa é incomum (1 a 2% dos casos) e é descrita quando não há massa tumoral, mas sim uma infiltração que se estende pela retina produzindo um espessamento em placa. Neste caso, raramente vemos calcificação e pode haver exsudação periférica. O diagnóstico do Rb difuso é mais difícil, sendo geralmente confundido com inflamação intraocular, constituindo a chamada síndrome mascarada (simulação de inflamação intraocular por neoplasia primária ou secundária), o que pode ocasionar atraso no diagnóstico (Kaufman, Paysse, 2013).

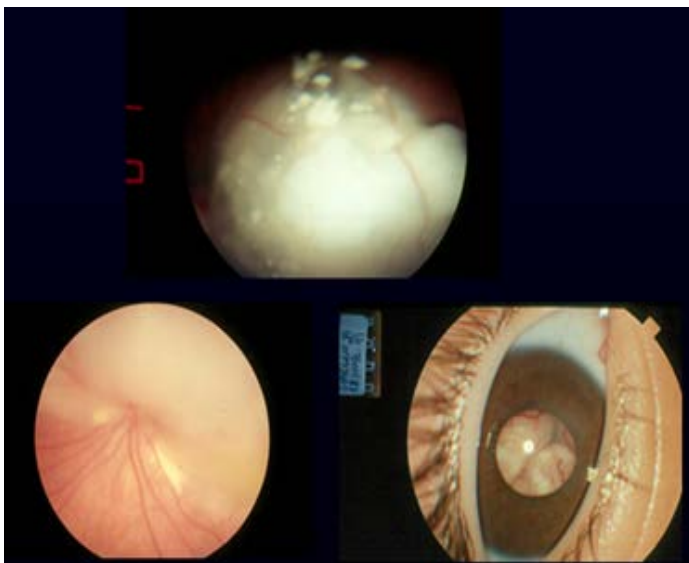
(a)



(b)



(c)

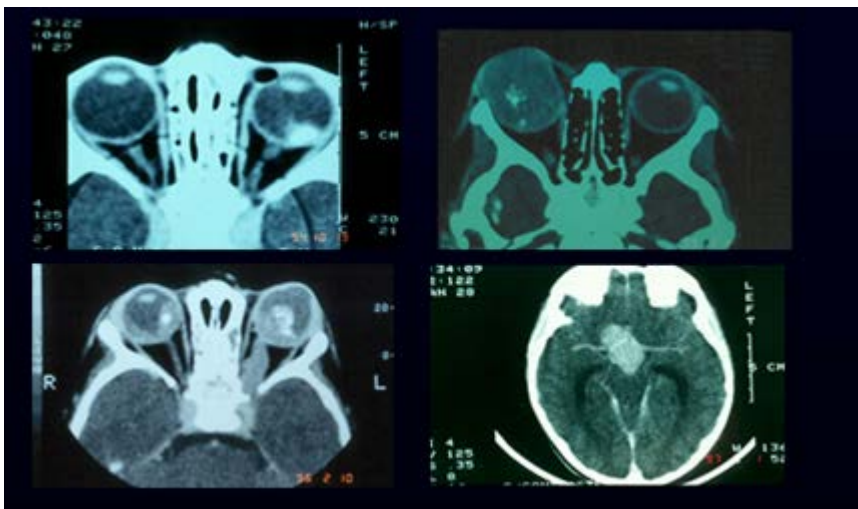


**Figura 6. Lesões iniciais (a), médias (b) e avançadas (c) de Rb (visto na fundoscopia).** (Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).

A ecografia ocular serve como método auxiliar para diagnóstico diferencial. No *modo A* da ecografia é possível visualizar ecos de alta intensidade dentro do tumor, correspondentes às áreas que chamamos de calcificações. As calcificações são características do Rb. No *modo B* pode ser observada a massa intraocular com ecos de alta refletividade da calcificação, que provoca sombra acústica atrás do tumor. Este achado é frequente e corrobora o diagnóstico de Rb. Nos casos em que a calcificação não existe ou não é percebida através da ecografia ocular, a tomografia computadorizada (TC) de órbitas pode ser útil. A TC de crânio e a ressonância magnética (RNM) de crânio são importantes no complemento do estadiamento, a fim de avaliar o envolvimento do nervo óptico e a identificação de lesões intracranianas, quer seja por extensão direta ou metástase em sistema nervoso central (SNC) ou lesão primária na Pineal (Rb trilateral). A TC (Figura 7) é melhor para visualizar as calcificações, e a RNM é melhor para visualizar as lesões intracranianas e para o detalhamento do comprometimento do nervo óptico (Murphree *et al.*, 2005).

Nos casos de doença extraocular cabe complementação diagnóstica de possíveis sítios metastáticos realizando os seguintes exames: RNM de todo neuro-eixo, exame citopatológico do líquido, ecografia cervical, cintilografia

óssea, ecografia do abdômen, radiografia do tórax, mielograma e biópsia de medula óssea.



**Figura 7. Tomografia evidenciando calcificações intraoculares, além de comprometimento de nervo óptico e de SNC por Rb.**

(Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).

#### **2.2.6. História natural e evolução clínica do Rb**

Como descrito anteriormente, o Rb inicia como pequenos focos na retina, únicos ou múltiplos, que vão aumentando de tamanho, em direção ao vítreo, espaço subretiniano, coróide e nervo óptico, processo esse que apresenta velocidade variável, desde poucas semanas a vários meses.

O crescimento do tumor até a forma extraocular ocorre por invasão do tumor até a forma extraocular ocorre por invasão do nervo óptico da sua porção intraocular, ultrapassando a lâmina crivosa escleral, para fora do globo, em direção ao quiasma óptico e o sistema nervoso central (SNC). A invasão extraocular pode ocorrer também através dos vasos que penetram na esclera, em direção aos tecidos orbitários e vasos linfáticos anteriores locais. Em casos de grande volume tumoral retro-ocular, pode haver o deslocamento anterior do globo ocular, causando a proptose. A partir do envolvimento extraocular dá-se a possibilidade de disseminação sistêmica (Kaufman, Paysse, 2013).

Os critérios para considerar doença extraocular são aqueles adotados na Classificação do *Children's Cancer Group* (CCG), conforme descrição abaixo (Wolf JA, *et al.*, 1978).

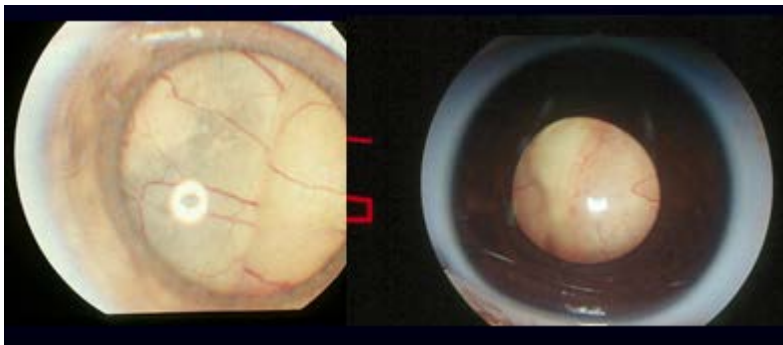
**Tabela 5. Classificação do CCG de Rb extraocular:**

<b>Classe</b>	<b>Descrição</b>
<b>I</b>	– Envolvimento microscópico de vasos emissários esclerais.
<b>II</b>	– Envolvimento microscópico da extremidade do coto ressecado do nervo óptico.
<b>III</b>	– Doença orbitária na biópsia, podendo ser micro ou macroscópica.
<b>IV</b>	– Doença em SNC com massa tumoral ou líquido positivo para células neoplásicas.
<b>V</b>	– Metástases por disseminação hematogênica para medula óssea, ossos ou metástases por disseminação linfática para linfonodos.

### **2.2.7. Diagnóstico diferencial**

No diagnóstico diferencial cabe mencionar: Doença de Coats (Figura 8), toxoplasmose ocular, toxocaríase ocular (granuloma) (Figura 9), persistência de vítreo fetal (ou primário hiperplásico) (Figura 10), retinopatia da prematuridade (Figura 11), atrofia ocular, seqüela de uveíte, catarata congênita e situações que também se apresentam clinicamente como leucocoria (Dimaras *et al.*, 2012; Othman *et al.*, 2012; Kaufman, Paysse, 2013).





**Figura 8. Lesões oculares causadas por Doença de Coats (à esquerda) e por Rb (à direita).**

(Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).



**Figura 9. Lesões oculares causadas por toxocaríase.**

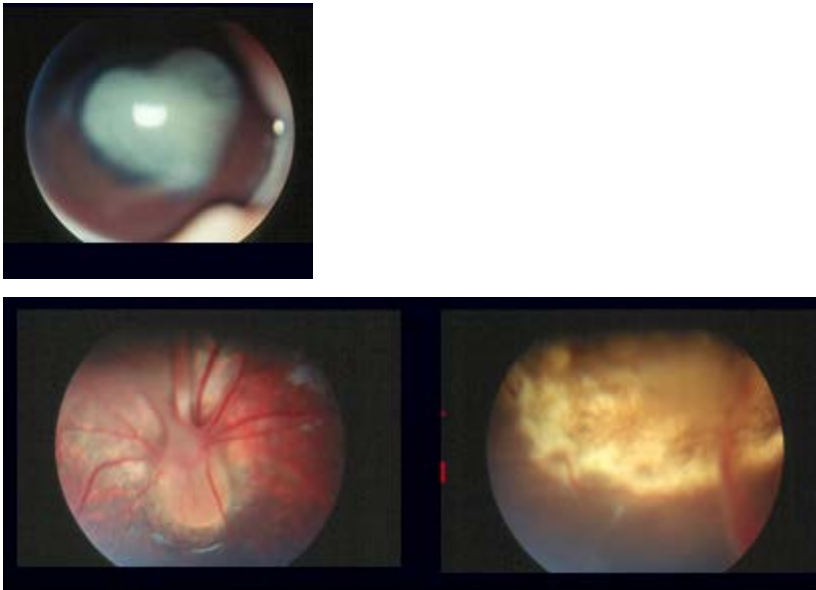
(Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).



**Figura 10. Lesão ocular causada por persistência de vítreo fetal.**

(Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).





**Figura 11. Lesões oculares causadas por retinopatia da prematuridade.**

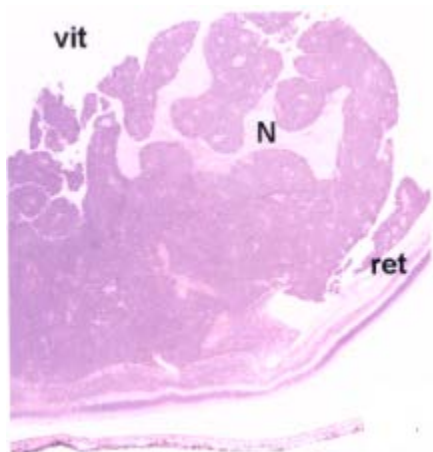
(Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).

Também se faz necessário o diagnóstico diferencial com retinocitoma (ou retinoma), variante benigna, que ocorre em cerca de 2% dos pacientes com Rb. Somente cerca de 4% (1/24) dos retinocitomas sofrem malignização. Os retinocitomas podem ser sincrônicos ou metacrônicos com o Rb. A idade ao diagnóstico é geralmente acima dos seis anos. Na fundoscopia percebe-se uma massa retiniana translúcida, calcificações, atrofia corioretiniana e/ou alteração do epitélio pigmentar retina. A revisão periódica de portadores de retinocitoma é fundamental, devido ao risco de malignização tardia (Singh *et al.*, 2000).

### 2.2.8. Patologia

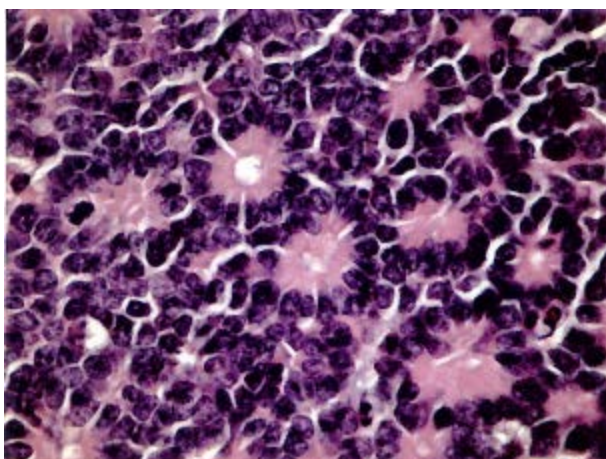
Na microscopia, vê-se um tumor composto por células de origem neuroblástica, com núcleo grande e basofílico e alto índice mitótico. O crescimento tumoral geralmente ocorre de forma rápida e a vascularização se torna insuficiente em algumas áreas (acima 150 micras além do vaso nutridor), o que ocasiona a necrose celular, podendo esta calcificar ou não. A formação de rosetas de Flexner & Wintersteiner, com lúmen central coberto por células cubóides, com núcleos orientados basalmente e de “floretes”, agrupamentos celulares formando o desenho de uma flor são consideradas formas de

diferenciação das células tumorais em fotorreceptores. Também é possível visualizar “pseudorosetas”, caracterizadas por tufos de células viáveis com vaso sanguíneo central (Souza Filho *et al.*, 2005).



**Figura 12. Microscopia de retinoblastoma: composto de pequenas células redondas azuis que surgem da retina (ret); células tumorais com áreas geográficas de necrose (N) e invasão do vítreo (vit) (ampliação original x2.).**

Fonte: Singh AD *et al.*, 2007.



**Figura 13. Microscopia típica de retinoblastoma bem diferenciado com rosetas de Flexner & Wintersteiner (HE x200.).**

Fonte: Shields JA, Shields CL, 2008.

### 2.2.9. Sistemas de Classificação do Rb

O estadiamento (Sistema de Classificação) para o Rb intraocular é feito por algumas classificações. A Classificação Ocular de Reese-Ellsworth, desenvolvida em 1964 pelo Dr. Algernon Reese e Dr. Robert Ellsworth, está em uso há muitos anos e ainda é mundialmente utilizada para descrever os tumores e o prognóstico de preservação do globo ocular conforme sua localização e extensão intraocular. Na última década também se passou a utilizar a Classificação Internacional para Rb Intraocular (ABCDE), proposta por Linn Murphree (2005) baseada na história natural da doença e no risco de recidiva após tratamento focal e quimioterápico (Gallie *et al.*, 2003; Protocolo Brasileiro de Rb, 2009; Murphree, 2005).

**Tabela 6. Classificação Ocular de Reese-Ellsworth.**

<b>Estadio</b>	<b>Descrição</b>
<b>I</b>	<p>– <b>Prognóstico muito favorável:</b></p> <p><b>Ia</b> - Tumor solitário menor que quatro diâmetros papilares (DPs – um diâmetro equivale a 1,6 mm) em tamanho, até ou atrás do equador do globo ocular;</p> <p><b>Ib</b> - Tumores múltiplos, nenhum maior que quatro DPs em tamanho, todos até ou atrás do equador.</p>
<b>II</b>	<p>– <b>Prognóstico favorável:</b></p> <p><b>Ila</b> - Tumores solitários com 4 a 10 DP em tamanho, até ou atrás do equador;</p> <p><b>Ilb</b> - Tumores múltiplos, com 4 a 10 DP em tamanho, todos até ou atrás do equador.</p>
<b>III</b>	<p>– <b>Prognóstico duvidoso:</b></p> <p><b>IIIa</b> - Qualquer lesão anterior ao equador;</p> <p><b>IIIb</b> - Tumor solitário maior que 10 DP atrás do equador.</p>
<b>IV</b>	<p>– <b>Prognóstico desfavorável:</b></p>

<b>V</b>	<p><b>IVa</b> - Tumores múltiplos, alguns maiores do que 10 DP;</p> <p><b>IVb</b> - Qualquer tumor que se estenda anterior à “ora serrata” (limite anterior da retina).</p> <p><b>– Prognóstico muito desfavorável:</b></p> <p><b>Va</b> - Tumor maciço envolvendo mais da metade da retina;</p> <p><b>Vb</b> - Sementes vítreas com qualquer tamanho do tumor.</p>
----------	---

**Tabela 7. Classificação Internacional para Rb Intraocular (ABCDE).**

<b>Grupo</b>	<b>Descrição</b>
<b>A</b>	- Tumor pequeno (menor ou igual a 3 mm), confinado à retina, localizado a pelo menos 3 mm de distância da fóvea (2 DP) e 1,5 mm do nervo óptico (1DP), ausência de sementes vítreas ou descolamento de retina.
<b>B</b>	- Tumor maior de 3 mm confinado à retina; todos os tumores confinados à retina que não pertencem ao Grupo A; sem sementes vítreas ou subretinianas e descolamento de retina de até 3 mm em torno da base tumoral.
<b>C</b>	- Qualquer lesão ou lesões com sementes vítreas finas, difusas ou subretinianas até 3 mm da base tumoral e descolamento de retina de até 3 mm a partir da base tumoral.
<b>D</b>	- Sementes vítreas maciças ou subretinianas; massas em “bola de neve” em vítreo ou subretinianas ou descolamento de retina que se estendam por mais de 3 mm a partir da base tumoral.
<b>E</b>	- Nenhuma visão potencial; tumor ocupando mais de dois terços da cavidade vítrea; tumor no segmento anterior; tumor no corpo ciliar; neovascularização da íris; glaucoma neovascular; hemorragia vítrea; olho atrófico ou em processo de atrofia; hifema; sinais inflamatórios orbitários (aspecto de celulite); tumor anterior ou hialóide anterior.

**Tabela 8. Correspondência entre a Classificação Ocular de Reese-Ellsworth e a Classificação Internacional para Rb Intraocular (ABCDE).**

ABCDE	Reese-Ellsworth
A	Ia, Ib, IIIa, IVb
B	Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb
C	IVa, IVb, Va, Vb
D	IVa, IVb, Va, Vb
E	IVa, IVb, Va, Vb

O estadiamento sistêmico se faz necessário nos pacientes com doença extraocular a fim de serem identificados possíveis sítios metastáticos. Os mais frequentes são: sistema nervoso central, doença lepto-meníngea (líquor, neuro-eixo), cadeias linfonodais pré-auriculares e cervicais, ossos, fígado, pulmões e medula óssea.

Em 2006 foi publicada outra classificação elaborada por uma Comissão de especialistas de grandes Centros no mundo que visaram reunir e comparar a extensão da doença, os fatores de risco para recidiva extraocular, a avaliação da resposta de tumores extraoculares e os achados cirúrgicos. Os pacientes são classificados de acordo com a extensão da doença, a presença de doença extraocular e as características histopatológicas do globo ocular ressecado (Protocolo Brasileiro de Rb, 2009; Chantada *et al.*, 2006). A classificação também se aplica para estadios onde há ressecção cirúrgica de um ou dois olhos.

**Tabela 9. Classificação Internacional do Rb (Chantada)**

<b>Estadio</b>	<b>Descrição</b>
<b>0</b>	- Pacientes tratados de forma conservadora, não enucleados.
<b>I</b>	- Pacientes enucleados, com ressecção completa (sem extensão extraocular).
<b>II</b>	- Doença microscópica residual após enucleação (nervo óptico e esclera).

- III** - Extensão regional.
    - a.** Doença orbitária evidente.
    - b.** Extensão para gânglio pré-auricular ou linfonodo cervical.
  
  - IV** - Doença metastática.
    - a.** Metástase hematogênica.
      - 1. Lesão única.
      - 2. Lesões múltiplas.
    - b.** Extensão para SNC.
      - 1. Lesão pré-quiasmática.
      - 2. Massa em SNC.
      - 3. Doença leptomeníngea.
- 

Os critérios de invasão de coróide e esclera podem ser considerados da seguinte maneira: sem envolvimento coroidal; com envolvimento mínimo: células tumorais destruindo a membrana de Bruch, sem invadir a coróide na profundidade, com no máximo três agrupamentos celulares; com envolvimento maciço: qualquer envolvimento coroidal não mínimo; com envolvimento intra-escleral; com envolvimento extra-escleral (envolvimento microscópico da órbita) (Khelifaoui, 1996; Protocolo Brasileiro de Rb, 2009).

Os critérios de envolvimento do nervo óptico podem ser considerados da seguinte maneira: sem envolvimento do nervo óptico; com envolvimento pré-laminar (anterior à lâmina crivosa); com envolvimento pós-laminar (na própria lâmina ou além da lâmina crivosa) sem invasão da linha de ressecção do nervo e/ou do espaço subaracnóide; com invasão da linha de ressecção e/ou espaço subaracnóide (Khelifaoui, 1996; Protocolo Brasileiro de Rb, 2009).

Já os fatores histopatológicos de risco para doença metastática podem ser considerados da seguinte maneira: com invasão pós-laminar do nervo óptico com margem cirúrgica livre; com invasão pós-laminar do nervo óptico com margem cirúrgica livre associada à invasão maciça da coróide; com invasão maciça da coróide e esclera sem invasão do nervo óptico (Khelifaoui, 1996; Protocolo Brasileiro de Rb, 2009).

Bowman e cols. (2008) publicaram um estudo realizado na África Oriental mostrando que a frequência de pacientes nos diferentes estádios de Rb (Classificação de *St. Jude's*) com doença unilateral e bilateral foram as seguintes: para doença unilateral (N = 76) estadio 1 foi de 14,47%, estadio 2 43,42%, estadio 3 34,21%, estadio 4 7,9% e para doença bilateral (N = 15) estadio 1 foi de 13,33%, estadio 2 40%, estadio 3 33,34%, estadio 4 13,33%. A sobrevida livre de doença foi pobre (24% em 30 meses). A diferença foi grande quando comparada com a Argentina (98% em 5 anos) (Bowman *et al.*, 2006).

Uma revisão sistemática de 164 publicações de vários bancos de dados foi publicada em 2010. Ao todo os artigos foram escritos em sete idiomas, sendo 26% em outros idiomas além do Inglês e 14800 pacientes. Diferenças significativas foram encontradas entre os países de baixa renda, de renda média inferior e de renda média superior. A sobrevida estimada em países de baixa renda foi de 40% (variando de 23-70%), em países de renda média inferior 77% (variando de 60-92%) e em países de renda média superior 79% (variando de 54-93%;  $p = 0,001$ ). Diferenças significativas também foram encontradas na ocorrência de doença metastática: em países de baixa renda 32% (variando de 12-45), em países de renda média inferior 12% (intervalo de 3-31) e em países de renda média superior 9,5% (variação, 3-24  $p = 0,04$ ). O percentual de pacientes que abandonaram o tratamento em países de baixa renda foi de 35% (variando de 30-50%), em países de renda média inferior 11% (variando de 2-37%) e em países de renda média superior 5% (variando de 1-25%;  $p = 0,002$ ) (Canturk *et al.*, 2010).

### **2.2.10. Tratamento do Rb**

A escolha do tratamento é determinada conforme a lateralidade, o estadiamento ocular e sistêmico, a idade da criança e o seu potencial visual. Os tratamentos disponíveis são: cirurgia, crioterapia (transconjuntival ou subconjuntival), laser como fotocoagulação ou termoterapia (transpupilar), braquiterapia (com placas radioativas episclerais com Ru106 ou I125), radioterapia externa da órbita, quimioterapia intra-arterial ocular, TCTH autólogo.

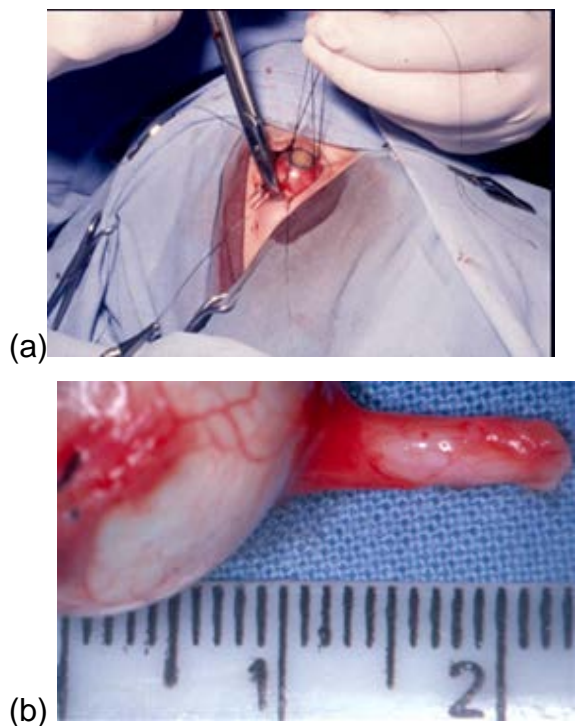


A cirurgia pode ser realizada de duas formas: a enucleação ou retirada do globo ocular, executada na maioria dos casos, e a exenteração, indicada raramente quando há doença orbitária extensa residual após a quimioterapia sistêmica (Melamud *et al.*, 2006; Rodriguez-Galindo *et al.*, 2007).

A maioria dos pacientes com doença unilateral intraocular, não metastática, pode ser curada somente com a enucleação, uma vez que a maioria dos casos ao diagnóstico apresenta-se com tumor ocupando mais de 50%-70% da cavidade vítrea (classificação ocular Reese Va ou Internacional E).

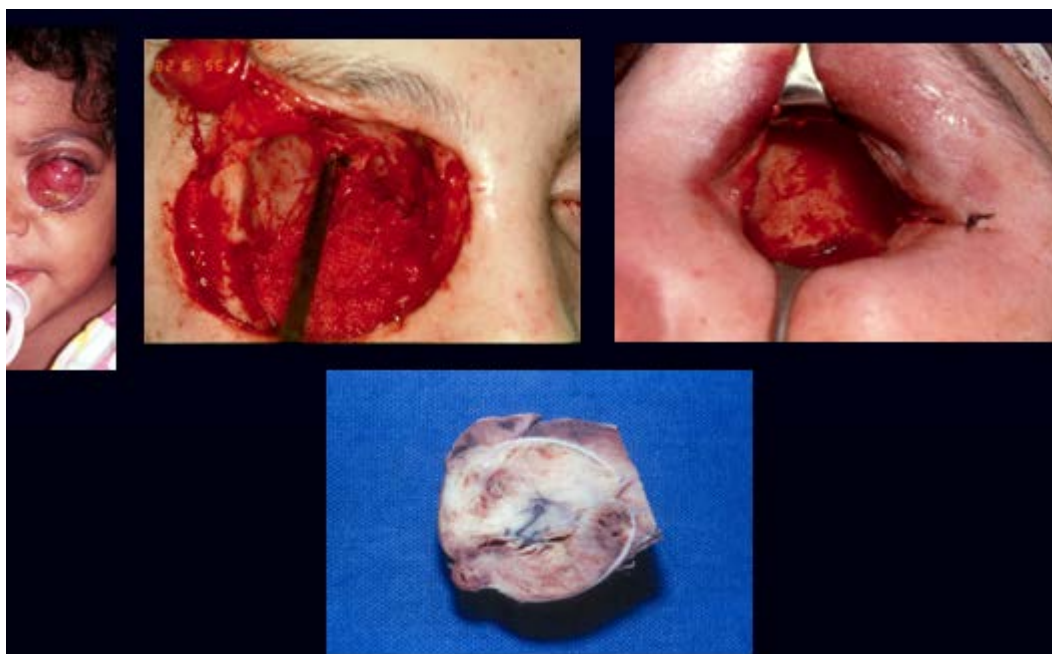
Em estadios intraoculares iniciais, sempre que possível e seguro, a abordagem deve ser conservadora, e apenas os olhos com doença muito avançada são antecipadamente enucleados. Pacientes com lesões classificadas como grupo "A" podem ser tratados somente com terapias conservadoras focais, como laser e crioterapia. Em doentes classificados como grupos "B" e "C" e alguns "D", a quimioterapia sistêmica é recomendada inicialmente para redução do volume tumoral, e associada a tratamento local, pode vir a preservar o olho e a acuidade visual. A cirurgia (Figuras 12 e 13) está indicada se o tumor unilateral for classificado como grupo "D" ou "E", se a oftalmoscopia indireta não for possível por turvação de meio, se houver glaucoma associado, se houver invasão de segmento anterior ou olho sem visão (Pizzo, Poplack, 2006).

A crioterapia (Figuras 14 e 15) é realizada para tratamento focal de pequenos tumores anteriores (equatorial ou pré-equatorial) com espessura < 3 mm e base < 4 mm, sem sementes vítreas. O laser de diodo na modalidade de termoterapia transpupilar (TTT) (Figura 15) é realizado como tratamento focal em tumor posterior ao equador com espessura < 3 mm, sem sementes vítreas e a termo terapia transescleral em tumor anterior ao equador com espessura < 3 mm, também sem sementes vítreas. A fotocoagulação a laser poderá ser utilizada, se necessário, para delimitação do tumor e fechamento de vasos nutritores em tumores com espessura < 3 mm.



**Figura 14. Procedimento cirúrgico de enucleação (a) e o globo ressecado com o coto do nervo óptico comprido (b).**

(Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).



**Figura 15. Globo ocular com doença extra-ocular volumosa e do procedimento cirúrgico de exenteração.**

(Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).

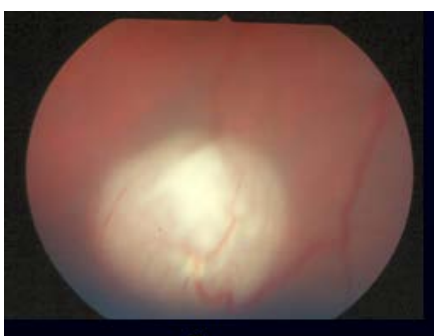
Imagens ilustrativas de lesões de Rb (fundoscopia) após a crioterapia e a termoterapia transpupilar podem ser observadas na Figura 15. A fotocoagulação a laser é utilizada, se necessário, para delimitação do tumor e fechamento de vasos nutritores em tumores com espessura < 3 mm.



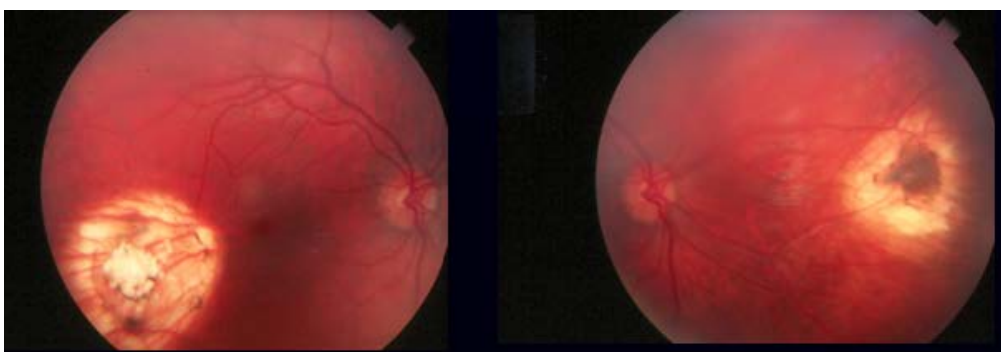
**Figura 16. Procedimento de crioterapia.**

(Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).

(a)



(b)



**Figura 17. Lesões de Rb (fundoscopia) antes da crioterapia e termoterapia transpupilar (a) e após o tratamento focal (b), regressão grau I à esquerda e grau IV à direita.**

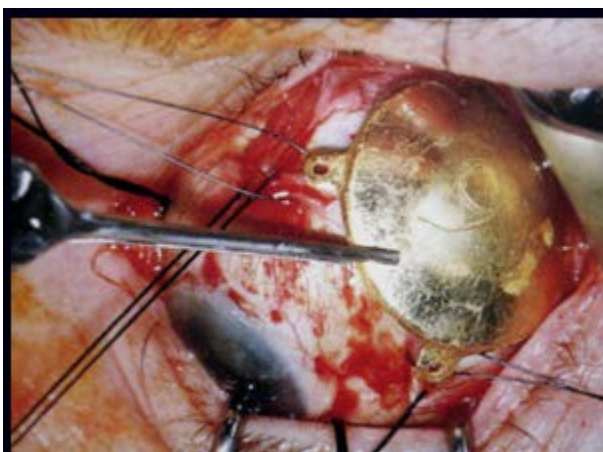
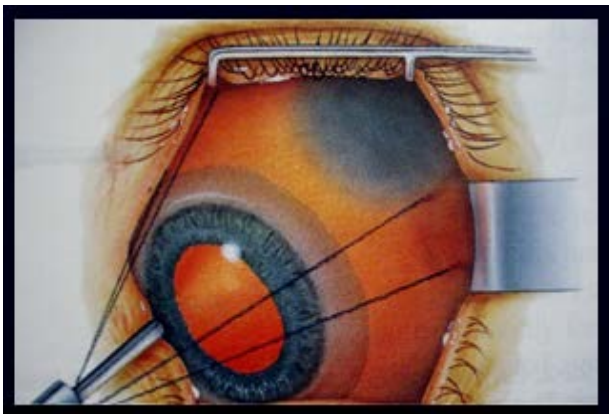
(Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).

A braquiterapia (Figura 16) é o método de tratamento no qual fontes radioativas seladas ficam a uma curta distância, em contato ou implantada na região que deve receber a dose de radiação com rápida queda de dose, preservando os tecidos normais adjacentes (Jamema *et al.*, 2008). Pode ser indicada em tumores maiores, porém < 20 mm de base e a dose total preconizada ao ápice do tumor são de 35 a 40 Gy (Pizzo, Poplack, 2006).

A radioterapia consiste no uso da radiação ionizante, produzida por aparelhos ou ainda emitida por radioisótopos naturais ou artificiais, para fins terapêuticos. Tem como principal objetivo entregar uma dose precisa de radiação em determinado volume a fim de promover o controle ou a erradicação da doença, preservando os tecidos normais adjacentes (Salvajoli *et al.*, 2013).

Está indicada a radioterapia por feixe externo na órbita para pacientes com doença extraocular com envolvimento tumoral na região transescleral ou além da margem ressecada do nervo óptico ou lesões múltiplas sem possibilidade de tratamento focal. No entanto, existe a restrição de idade para realização da radioterapia externa, não sendo recomendado para menores de um ano, exceto em situações excepcionais. A dose preconizada é de 35 a 45 Gy. A toxicidade precoce da radioterapia externa da órbita em geral refere-se à dermatite actínica (Figura 17), mas em longo prazo pode ocasionar catarata, hipoplasia orbitária (Figura 17) além de aumentar o risco de desenvolver uma neoplasia secundária na área irradiada (Pizzo, Poplack, 2006).

O tratamento quimioterápico sistêmico (Figura 18) é recomendado para os pacientes nas seguintes situações: visando evitar a enucleação e a radiação nos casos de doença intraocular e visando tratar a doença extraocular evitando a disseminação sistêmica. Pacientes com doença metastática requerem quimioterapia intensiva (Rodriguez-Galindo *et al.*, 2007).



**Figura 18. Procedimento de braquiterapia.**

Fonte: Shields JA, Shields CL, 2008.

(a)

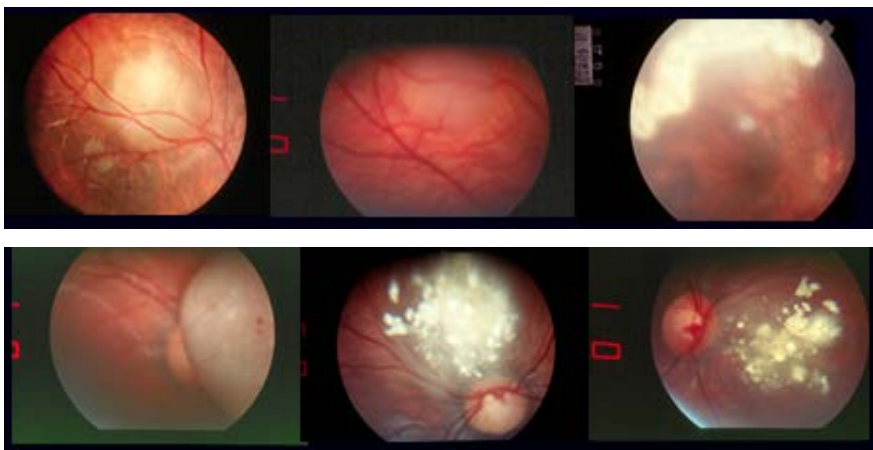


(b)



**Figura 19. Efeitos adversos da radioterapia – dermatite actínica (a) e hipoplasia orbitária (b).**

(Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).



**Figura 20. Lesões de Rb (fundoscopia) após tratamento sistêmico com quimioterapia associado ao tratamento focal.** (Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Maestri/HCPA).

Atualmente, está vigente no Brasil o Protocolo Brasileiro para Rb 2009, que visa melhorar o entendimento dessa doença, propiciando melhor tratamento e qualidade de vida e determinando o papel da quimiorredução em doença intraocular em termos de preservação de visão. Também avalia a necessidade de radioterapia para doença extraocular estadios III após resposta completa e se há melhora da sobrevida em doença metastática para SNC com altas doses de quimioterapia e radioterapia em neuro-eixo, além de determinar a atividade antitumoral do Topotecan em Rb metastático. (Protocolo Brasileiro de Rb, 2009)

No desenho do protocolo, a quimioterapia sistêmica está assim estratificada para os pacientes com doença limitada ao olho (intraocular) e para doença extraocular. Nos casos de pacientes sem visão, determina-se a enucleação. O tratamento quimioterápico sistêmico desse protocolo é realizado com as seguintes drogas: Carboplatina e Vincristina para o grupo com doença intraocular onde o objetivo é evitar a enucleação e com a associação de Etoposide para o grupo com doença intraocular que falhou a resposta aos ciclos iniciais com as duas primeiras drogas e para o grupo com doença extraocular. Para o grupo com doença metastática oferece-se o tratamento quimioterápico com: Irinotecan e Topotecan ou Ifosfamida, Carboplatina e

Etoposide (ICE) e, se ótima resposta ao tratamento inicial, complementar com TCTH autólogo (Protocolo Brasileiro de Rb, 2009).

A aplicação local intra-arterial de quimioterápicos (Melphalan, Carboplatina ou Topotecan) por cateterismo super-seletivo da artéria oftálmica (cateter fino, 450 micras) tem se mostrado eficaz e tem boa penetração intraocular. Nos últimos cinco anos esta técnica está sendo adotada, em grandes centros, como forma de tratamento para as lesões em estágio inicial, diminuindo os riscos e toxicidade tardia da quimioterapia sistêmica e evitando a enucleação em muitos pacientes. A droga preferencial é o Melphalan e a dose preconizada é de 5-10 mg/m<sup>2</sup> por aplicação. Os pacientes devem ser monitorados muito de perto, com exames, com anestesia ou sedação da criança (Abramson *et al.*, 2008).

É possível que ocorra: dor, alteração da motilidade ocular, hiperemia e/ou edema palpebral, hiperemia frontal, perda de cílios, ptose palpebral (geralmente transitória), quadros oculares ou orbitários isquêmicos e neutropenia transitória. Os riscos diretos da técnica são: hemorragia cerebral, trombose, embolização, infecções, estenose e oclusão vasculares tardias e perda do globo ocular. Os efeitos adversos mais graves, porém raros são: obstrução da artéria oftálmica, hemorragia, acidentes encefálicos e morte (Rodriguez-Galindo *et al.*, 2007; Abramson *et al.*, 2008; Yamane *et al.*, 2004; Abramson *et al.*, 2010; Marr *et al.*, 2010; Abramson, 2010; Shields *et al.*, 2010).

A quimioterapia intra-arterial tem alta complexidade operacional e necessita envolvimento multidisciplinar bem coordenado, sendo muito eficaz em casos unilaterais, mesmo avançados como estádios D, em substituição a enucleação ou radioterapia externa. Não é recomendada para tratamento inicial de casos de doença unilateral em países em desenvolvimento, onde estes têm maior experiência com a enucleação (Chantada *et al.*, 2013).

Mais recentemente ainda, a quimioterapia intravítrea com Melfalan tem sido indicada para alguns casos intraoculares que apresentam semeaduras vítreas ativas após o tratamento inicial sistêmico ou focal, na tentativa de evitar radioterapia externa.

Novas abordagens terapêuticas em desenvolvimento incluem o refinamento da administração da quimioterapia periocular usando dispositivos de liberação lenta (Rodriguez-Galindo *et al.*, 2007). É necessário avaliar o risco

de radiação da fluoroscopia, o risco cataratogênico e de segunda neoplasia radio induzida em Rb. Trata-se de uma terapia promissora, com resultados iniciais satisfatórios se realizados em centros de experiência em neuroradiologia intervencionista.

Em 2013 foram publicadas as Recomendações da *International Society of Paediatric Oncology - Committee on Developing Countries* (SIOP-PODC) para tratamento do Rb nos países em desenvolvimento, coordenado pelo Dr Guillermo Chantada, como resultado do esforço de um grupo internacional de especialistas em Rb. Este documento de consenso incluiu grupos cooperativos de representação, como a *Central American Association for Pediatric Hematology and Oncology* (AHOPCA), *Mexican Retinoblastoma Group* (RetMex), *Latin American Group of Pediatric Oncology* (GALOP) e organizações internacionais, como a *International Network for Cancer Treatment and Research* (INTCR). Foi demonstrado que nos países desenvolvidos menos de 1% das crianças com Rb unilateral intraocular apresentam buftalmia e menos de 20% apresentam fatores de risco significativos ao exame anatomopatológico, elevando para mais de 95% a chance da enucleação não deixar doença residual microscópica (Chantada *et al.*, 2013).

Em muitos países de baixa renda, até dois terços das crianças com Rb apresentam globos oculares aumentados ao diagnóstico, muitos dos quais tem disseminação extraocular microscópica. No tratamento do Rb unilateral intraocular, se houver aumento do globo ocular é proposto quimioterapia sistêmica pré-cirurgia, com o objetivo de reduzir o volume tumoral e evitar que haja ruptura do globo no momento da cirurgia. A radioterapia externa da órbita dependerá do envolvimento da margem do nervo óptico, sendo que a quimioterapia pré-enucleação também pode auxiliar para delimitação. A enucleação deve ser realizada depois de dois ou três ciclos de quimioterapia sistêmica, mesmo quando houver excelente resposta do tumor. No caso das crianças com Rb bilateral, em países de baixa renda, a terapia conservadora não é geralmente uma prioridade, pois a maioria das crianças morre de Rb extra-ocular. É proposta a enucleação para doença intraocular em Centros que não tem estrutura e experiência em terapia localizada. A quimioterapia sistêmica seguida de terapia focal é utilizada para evitar a radioterapia,



principalmente em países desenvolvidos. Esta opção de tratamento pode ser perigosa, se for realizado em um ambiente com alto risco de abandono de seguimento, pois pode elevar a mortalidade, se os pacientes ficarem parcialmente tratados, reativar e disseminar a neoplasia (Chantada *et al.*, 2013).

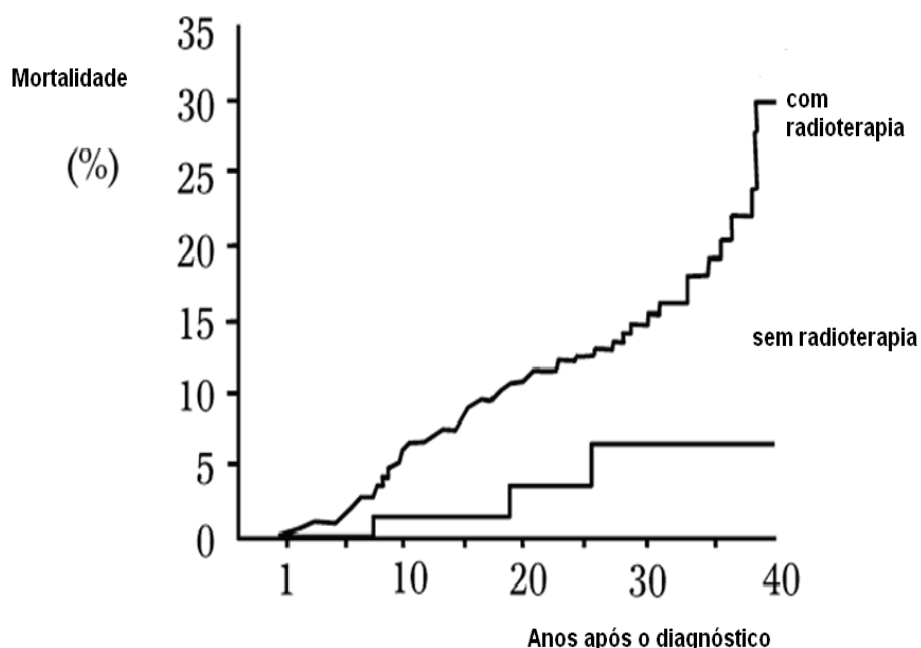
Em países desenvolvidos foi demonstrado que a maior vantagem da quimioterapia sistêmica é evitar ou atrasar a radioterapia, a qual está associada a aumento de risco de mortalidade causada por segunda neoplasia na vida adulta induzida pela radiação. Evitar a radioterapia proporciona melhor o resultado estético da órbita pós-cirurgia e reduz a prevalência de efeitos colaterais oculares (Chantada *et al.*, 2013).

### **2.2.11. Sobrevida**

O tratamento radioterápico em pacientes portadores de uma mutação representa um acréscimo no risco de desenvolver nova neoplasia no sítio irradiado. Pacientes com a forma hereditária, quando submetidos à irradiação ionizante, têm maior incidência cumulativa de desenvolver nova neoplasia em até 50 anos após o diagnóstico de Rb em comparação aos não hereditários (36% versus 5,7%). Entre os tipos de segunda neoplasia na área irradiada os mais frequentes são: sarcomas, melanomas, tumores do sistema nervoso e de cavidade nasal. É possível que a irradiação emitida em tomografia computadorizada também contribua para futuro dano celular (ao ADN - ácido desoxirribonucleico), principalmente no grupo hereditário (Kleinerman *et al.*, 2012; Kleinerman *et al.*, 2005; Fletcher *et al.*, 2004).

A exposição ao tabaco e à luz ultravioleta também aumenta o risco de desenvolver segunda neoplasia no grupo de pacientes com Rb hereditário. Nesse grupo, os efeitos tardios do tratamento, a enucleação e o risco aumentado de segunda neoplasia inerente à síndrome repercutem negativamente na qualidade de vida do indivíduo e nas taxas de sobrevida global (Van Dijk *et al.*, 2007; Fletcher *et al.*, 2004).

A mortalidade a longo prazo de crianças com Rb hereditário comparando um grupo que realizou radioterapia externa e outro que não foi submetido à radioterapia está demonstrada na Figura 19.



Eng C et al. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1121-1128.

### Figura 21. Mortalidade associada à radioterapia prévia.

Modificado de: Eng et al., 1993.

Abramson publicou em 2003 um grande estudo retrospectivo de 1831 pacientes com Rb (de 1914 a 2000) onde a leucocoria foi correlacionada com excelente sobrevivência do paciente (> 86% em cinco anos), mas com sobrevida ocular pobre em pacientes com doença unilateral (4% em cinco anos) e pacientes com doença bilateral (29% em cinco anos). Estrabismo foi observado em 308 (19%) dos 1.654 pacientes, onde a sobrevida dos pacientes foi excelente (90% em cinco anos), mas com pobre sobrevida ocular (17% em cinco anos), embora melhor do que o grupo com leucocoria. Pacientes que tinham história familiar de Rb e foram examinados para tumores da retina ao nascimento obtiveram diagnóstico mais precoce (oito meses de idade) e de estadio mais inicial, como Reese-Ellsworth grupo I (58 %, sendo 26 pacientes de um total de 45), evoluindo com melhor sobrevida do que os pacientes sem história familiar. A detecção da doença inicial através da leucocoria ou estrabismo foi correlacionada com altas taxas de sobrevivência de pacientes, mas com taxas de sobrevivência oculares pobres para o olho primeiramente envolvido. Salvar os olhos e a visão requer o reconhecimento da doença antes

de leucocoria, como foi demonstrado pela melhor taxa de recuperação ocular entre os pacientes que tinham história familiar positiva e receberam vigilância clínica desde cedo, com avaliação de exames de fundo de olho com dilatação da pupila, feitos de rotina por um oftalmologista (Abramson *et al.*, 2003).

Em 2007 foi publicada uma revisão de pacientes com Rb em idade acima de cinco anos, no Hospital A.C. Camargo (São Paulo, Brasil) tratados entre 1986 a 2002. No estudo evidenciou-se a média de idade ao diagnóstico de 73,7 meses sem diferença entre os sexos. Foram identificados 16 pacientes com mais de cinco anos de idade de um total de 453 casos. A maioria dos casos (10/16) foi diagnosticada em estágio Reese V e 15 olhos foram enucleados. Onze pacientes apresentaram tumor intraocular (68,7%) e cinco (31,3%) apresentavam doença extra-ocular. Dentre os 16 pacientes, doze permaneceram vivos com um seguimento médio de 92 meses (de 65 a 199 meses) (Aguirre Neto *et al.*, 2007).

Um Estudo de Coorte retrospectivo foi publicado por Chantada e cols. em 2009 comparando pacientes com Rb hereditário de cinco centros (Argentina, Brasil, Turquia, Jordânia e Venezuela) com um centro de referência nos EUA. Foram incluídos 92 pacientes (32 dos EUA e 60 dos cinco centros). Quarenta e um pacientes (44,6%) não fizeram a enucleação, 42 pacientes (45,7%) tiveram um olho removido e nove (9,8%) foram submetidos à enucleação bilateral. Não houve casos de doença metastática no momento do diagnóstico. A detecção via triagem foi significativamente menos comum nos cinco países do que nos EUA (23,3% vs. 71,8%,  $P < 0,0001$ ). Pacientes nos cinco centros tiveram diagnóstico em uma idade significativamente mais tarde e com doença intraocular mais avançada, o que levou o maior risco de enucleação bilateral. Pacientes com Rb hereditário foram diagnosticados mais tardiamente por triagem nos cinco centros participantes em comparação aos EUA, sendo isso determinante para maior morbimortalidade causada pela recorrência do Rb extra-ocular (Chantada *et al.*, 2009).

Estudo publicado em 2010 na Holanda foi composto por 1028 pacientes com Rb. Com uma mediana de tempo de acompanhamento de 28,6 anos foram identificados 129 pacientes que desenvolveram uma segunda neoplasia. Dentre esses, 11 (8,5%) pacientes posteriormente tiveram uma terceira neoplasia. A idade média no momento do diagnóstico de uma terceira

malignidade foi de 42,7 anos (de 16,3 a 77,5 anos). Todas as terceiras neoplasias primárias ocorreram dentro de 20 anos após o segundo principal diagnóstico de doenças malignas. No total, 70 segundas neoplasias e 10 terceiras neoplasias malignas foram confirmadas por relatórios de patologia. Em 59 casos, a segunda malignidade e em um caso a terceira neoplasia maligna pode ser confirmada somente por atestado de óbito (Marees *et al.*, 2010).

Recentemente, em 2012 um estudo publicado pelo grupo do *National Cancer Institute* demonstrou um risco relativo (RR) de 1,37 (IC95%: 1,00-1,86) para um segundo câncer em sobreviventes bilaterais associadas a uma história familiar de Rb, ajustado para o tratamento, idade e tempo de seguimento. A incidência cumulativa de segunda neoplasia 50 anos após o diagnóstico de Rb bilateral, com ajuste para o risco de competir de morte, foi significativamente maior para os sobreviventes com uma história familiar (47%) do que os sobreviventes, sem história familiar (38%; valor-P = 0,004) (Kleinerman *et al.*, 2012).

Os sobreviventes de Rb com doença bilateral que tem uma mutação germinativa hereditária estão em risco ligeiramente maior de desenvolver uma segunda neoplasia em comparação com aqueles com uma nova mutação germinativa, em particular melanoma, devido a de alterações genéticas compartilhadas (Kleinerman *et al.*, 2012).

### **2.2.12. Rb no Brasil e no mundo**

O primeiro relato brasileiro documentado de uma família com Rb em mais de uma geração foi descrito em 1872 por um oftalmologista, Dr. Hilário de Gouvêa (Monteiro, Waizbort, 2007). Desde então houve alguns relatos e estudos acerca do Rb no Brasil. Ribeiro e colaboradores publicaram em 2007 um estudo demonstrando uma redução nas taxas de mortalidade pelo Rb no Brasil entre os anos 1980 e 2002 e sugere-se que isso seja resultado das melhorias nos protocolos de tratamento destes pacientes (Ribeiro, Antoneli, 2007).

Mirra e colaboradores (2004) publicaram dados do registro de câncer da população da cidade de São Paulo a cerca da incidência de Rb entre os anos

de 1969 e 1998, identificando taxas similares de incidência entre crianças do sexo masculino (8,7/1.000.000) e sexo feminino (8,1/1.000.000) (Mirra *et al.*, 2004).

Rodrigues e colaboradores em 2004 avaliaram a repercussão do atraso diagnóstico no estágio do Rb e conseqüentemente no prognóstico dos pacientes. Avaliaram 327 pacientes no Hospital do Câncer de São Paulo no período entre 1991 e 2000 e identificaram 82,2% dos pacientes com doença localizada, 12,8% com doença avançada e 5% com doença metastática. Nesta amostra o tempo médio de queixa foi de 8,3 meses e o atraso no diagnóstico (tempo de queixa maior que 6 meses) foi fator prognóstico de pior sobrevida. Sessenta e oito por cento desses pacientes tinham um tempo de queixa menor de 6 meses e apresentavam maior porcentagem de tumor intraocular quando comparados com pacientes que tinham um tempo maior que 6 meses. Os principais sinais e sintomas nesta amostra foram leucocoria, estrabismo e tumoração. Somente 10,3% apresentaram queixas que não leucocoria e estrabismo. O tempo médio de duração desses sintomas foi de 5,8 meses. Estrabismo e doença avançada foram associados a maior tempo de queixa. Pacientes com doença avançada e com tempo de queixa maior que 6 meses tiveram pior prognóstico.

Em 2004, Antonelli e colaboradores publicaram um estudo envolvendo 257 pacientes com Rb admitidos no Departamento de Pediatria e Oftalmologia do Hospital do Câncer A.C. Camargo, em São Paulo, admitidos entre 1986 e 1995, onde 77% (198/257) tinham doença intraocular e dentre esses, 94,4% (187/198) foram classificados como Reese-ellsworth estágio V com tempo de encaminhamento subdividido em até seis meses ou mais de seis meses. Para pacientes com tumores intraoculares houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p = 0,001$ ), entretanto o mesmo não foi observado com os tumores extra-oculares ( $p = 0,977$ ) (Antoneli *et al.*, 2004).

Aguirre Neto e colaboradores (2007) publicaram uma revisão de pacientes com Rb em idade acima de cinco anos, tratados no Hospital A.C. Camargo entre 1986 a 2002. A média de idade ao diagnóstico foi de 73,7 meses sem diferença entre os sexos. Foram identificados 16 pacientes acima de cinco anos dentre 453 casos no total. A maioria dos casos foi diagnosticada em estágios avançados. Dentre os 16 pacientes, 11 apresentaram tumor

intraocular, cinco apresentavam doença extra-ocular e 12 permaneciam vivos com seguimento médio de 92 meses (Aguirre Neto *et al.*, 2007).

Palazzi e colaboradores publicaram em 2013 um estudo retrospectivo avaliando 223 pacientes com Rb atendidos no Centro Infantil Boldrini, em Campinas, São Paulo, entre 1978 e 2008. O estudo mostrou que 176 pacientes (79%) apresentavam doença intra-ocular e 47 (21%) já tinham envolvimento extra-ocular. A idade média ao diagnóstico foi de 26,2 meses no grupo que foi submetido à enucleação e 13,7 meses no grupo em que foi possível preservar os olhos. O estadió avançado ao diagnóstico foi um importante fator de risco para decisão cirúrgica de enucleação. Os autores propõem uma rotina de exame oftalmológico por oftalmoscopia indireta nos dois primeiros anos como estratégia para detecção precoce da doença e maior possibilidade de preservarem os olhos dos pacientes (Palazzi *et al.*, 2013).

Barbosa e colaboradores (2013) publicaram um estudo descrevendo alterações constitucionais do gene *RB1* e análise de associações genótipo-fenótipo a partir de duas coortes de pacientes brasileiros com Rb (total de 66 pacientes). A idade ao diagnóstico foi de até 24 meses em 32/66 pacientes. A taxa de sobrevida global em 60 meses dos pacientes foi de 91,8% (IC95% = 85,0-99,1). A maioria dos pacientes teve intervalo de tempo entre as queixas e o diagnóstico de mais de um ano (51/66), entretanto o intervalo de tempo entre o diagnóstico e a primeira enucleação foi de até um mês em 67,2% (39/66) dos pacientes. Trinta e oito pacientes (57,6%) tinham doença unilateral e quarenta e oito (72,7%) tinham doença intraocular. História familiar de Rb ou retinoma estava presente em 14 de 59 pacientes (23,7%) e outros sete não tinham a informação. Taxas menores de sobrevida foram encontradas nos pacientes com doença mais avançada ou grave. Por exemplo, a sobrevida foi menor no grupo de pacientes com apresentação extra-ocular (81,0%) em comparação aos pacientes com doença intraocular ( $p= 0,014$ ) e também foi menor em pacientes com recaída (100,0%) em comparação com aqueles sem recaída ( $p<0,001$ ). As taxas de sobrevida, no entanto, não foram afetadas pela presença das alterações moleculares, embora muitas destas alterações não tenham sido classificadas como definitivamente patogênicas (Barbosa *et al.*, 2013).

São muitos os estudos que avaliaram a história natural e fatores preditivos de sobrevida em crianças com Rb no mundo. Por exemplo, uma análise retrospectiva de 684 crianças (885 olhos) com retinoblastoma em estadios avançados diagnosticados no Hospital Tongren (Pequim - China), entre setembro de 2005 e maio de 2010 foi conduzida com o propósito de proporcionar o conhecimento apropriado sobre o diagnóstico e tratamento de retinoblastoma naquele país. Neste estudo a média de idade no primeiro diagnóstico foi de  $2,2 \pm 1,7$  anos, com idade média geral 1,91 anos. Leucocoria foi o sinal mais comum no diagnóstico inicial (70,47%, 482/684). Um total de 21 casos (3,06%) tinha história familiar positiva. A maioria dos pacientes (551 casos; 80,57%; 723 olhos) teve estadiamento avançado (estadio A-E), 101 casos tinham doença extra-ocular (120 olhos, 14,76%) e 32 casos (44 olhos, 4,67%) eram metastáticos. O tempo médio de acompanhamento foi de 27 meses até junho de 2010, com uma taxa de sobrevida global de 95,13%. Os principais fatores determinantes do tratamento clínico e da taxa de sobrevida identificados foram o diagnóstico e o tratamento precoce com abordagens multidisciplinares (Huang *et al.*, 2013).

### **2.2.13. Rastreamento**

Khan publicou em 2005 um estudo avaliando o teste do reflexo vermelho com a pupila dilatada farmacologicamente como base de rastreamento de Rb entre crianças com um histórico familiar de Rb. Os reflexos vermelhos foram classificados como normal, anormal (com brilho ou cor assimétrico), ou ausente (sem reflexo, pupila negra). Os resultados dos exames foram posteriormente comparados com os resultados da retina real. O teste não conseguiu identificar todos os 13 olhos que abrigavam lesões de Rb (todos os 13 foram classificados como normal). Os três olhos que foram identificados como tendo reflexos vermelhos anormais não tinham nem doença, nem erro refrativo significativo. Com este estudo evidenciou que o teste de reflexo da pupila dilatada é uma técnica de triagem pobre para Rb (Khan, Al-Mesfer, 2005).

Na Inglaterra, o protocolo de seguimento para crianças com Rb familiar recomenda que as crianças tenham dois exames sem anestesia - dentro de poucos dias após o nascimento e com seis semanas de idade. Após, elas serão submetidas a exames com anestesia geral, em intervalos de três meses até dois anos de idade, e de seis em seis meses até os quatro anos de idade (Herrema, Clarke, 2001).

A Academia Americana de Pediatria recomenda atualmente que todas as crianças devem ter o teste do reflexo vermelho dos olhos realizados durante os primeiros dois meses de vida por um pediatra ou outro médico de cuidados primários treinados nesta técnica. Crianças em categorias de alto risco, incluindo familiares de pacientes com Rb, devem inicialmente ter um teste do reflexo vermelho com a pupila dilatada ou exame por um oftalmologista com experiência no diagnóstico e tratamento de doenças oculares em crianças muito jovens. A mesma recomendação se aplica a crianças com história de leucocoria em um ou ambos os olhos observados pelos pais ou outros observadores ou em qualquer exame físico, e aqueles com ausência ou um reflexo vermelho. Na Califórnia (EUA), criou-se uma legislação que obriga o teste do reflexo vermelho com a pupila dilatada para recém-nascidos e crianças muito jovens. A mesma iniciativa está também sendo considerada nos Estados de Illinois, Carolina do Sul e Flórida (*Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology, 2003*).

No Brasil, o INCA propõe que a detecção de segundo tumor ocular em indivíduos com Rb ou indivíduos em alto risco de desenvolver Rb deve incluir exame fundoscópico (se necessário com anestesia), que deve ser realizado logo após o nascimento e a cada três a quatro semanas no primeiro ano de vida. A partir daí, recomenda realizar exame fundoscópico a cada dois a três meses até os três anos, seguido de exame ocular semestral até os 12 anos, preferencialmente por oftalmologista com experiência em Rb (*Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology, 2003*).

O INCA sugere que os seguintes indivíduos recebam vigilância (Instituto Nacional do Câncer, Manual operacional, 2009):

1. Portadores de retinomas ou outras lesões associadas ao Rb.
2. Crianças portadoras de mutação germinativa patogênica no gene *RB1*.



3. Crianças com Rb unilateral ou bilateral.
4. Crianças com risco para o desenvolvimento de Rb que não realizaram teste molecular: irmandades, com até 12 anos de idade, de crianças portadoras de Rb hereditário. Crianças em risco e que não herdaram uma mutação patogênica sabidamente presente na família devem também ser examinadas por oftalmologista logo após o nascimento.

Em junho de 2010 foi aprovada a Lei nº 13.411 que tornou obrigatório o “Teste do Olhinho”. O objetivo da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e do Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO) é realizar uma primeira triagem por fundoscopia pelo pediatra, ainda no berçário. Mesmo que o primeiro exame tenha sido normal, o teste deverá ser repetido nas consultas do segundo, sexto, nono e décimo segundo mês de vida. Depois do primeiro ano até o terceiro aniversário é suficiente fazer o exame a cada seis meses. É um exame simples, rápido e indolor, que consiste na identificação de um reflexo vermelho, que aparece quando um feixe de luz ilumina o olho do bebê. O fenômeno é semelhante ao observado nas fotografias. Para que este reflexo possa ser visto, é necessário que o eixo óptico esteja livre, isto é, sem nenhum obstáculo à entrada e à saída de luz pela pupila. Isso significa que a criança não tem nenhum obstáculo ao desenvolvimento da sua visão.

O “Teste do Olhinho” pode detectar qualquer alteração que cause obstrução no eixo visual, como a catarata congênita, outras doenças oculares graves como o Rb e o glaucoma congênito cuja identificação precoce pode possibilitar o tratamento no tempo certo e o desenvolvimento normal da visão. Mediante a ausência do reflexo vermelho ou qualquer outra alteração nos olhos a criança deverá ser avaliada pelo oftalmologista, com brevidade.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo principal**

Categorizar a série de pacientes com Rb diagnosticados e atendidos nos Serviços de Genética, Oncologia Pediátrica e Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) quanto ao diagnóstico, tratamentos realizados e desfechos.

### **3.2. Objetivos específicos**

Verificar e caracterizar a presença de achados extraoculares e história familiar de neoplasia nesta série de pacientes.

Verificar se há diferença nos desfechos observados entre pacientes com e sem fenótipo de Rb hereditário.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abramson, D.H. Treatment of Retinoblastoma. New York: Churchill Livingstone, 1985; 3-93.

Abramson DH, Frank CM, Susman M, et al. 3rd. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*. 1998; 132(3 Pt 1): 505-8.

Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*. 2003; 112(6 Pt 1): 1248-55.

Abramson DH, Scheffler AC. Update on Retinoblastoma. *Retina*. 2004; 24(6): 828-848.

Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A Phase I/II Study of Direct Intra-arterial (ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2008, 115(8): 1398-1404.

Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*. 2010; 117(8): 1623-9.

Abramson DH. Super selective ophthalmic artery delivery of chemotherapy for intraocular retinoblastoma: 'chemosurgery' the first Stallard lecture. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(4): 396-9.

Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, et al. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 25; 1:31.

Aguirre Neto JC, Antoneli CB, Ribeiro KB, et al. Retinoblastoma in children older than 5 years of age *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(3): 292-5.

Akhiwu WO, Igbe AP, Aligbe JU, et al. Malignant childhood solid tumours in Benin City, Nigeria. *West Afr J Med*. 2009; 28: 222–226.

Ali AA, Elsheikh SM, Elhaj A, et al. Clinical presentation and outcome of retinoblastoma among children treated at the National Cancer Institute (NCI) in Gezira, Sudan: a single Institution experience. *Ophthalmic Genet*. 2011; 32: 122-5.

Antoneli CB, Steinhorst F, de Cássia Braga Ribeiro K, et al. Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience. *Cancer*. 2003; 98(6): 1292-8.

- Antoneli CB, Steinhorst F, Ribeiro KC, et al. The Pediatrician's ability to recognize the presenting signs and symptoms of retinoblastoma. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50(4): 400-2.
- Antoneli, CBG, Ribeiro KdCB, Sakamoto, LH, et al. Trilateral retinoblastoma. *Pediatr. Blood Cancer*. 2007; 48: 306–31.
- Barbosa RH, Aguiar FC, Silva MF, et al. Screening of RB1 alterations in Brazilian patients with retinoblastoma and relatives with retinoma: phenotypic and genotypic associations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(5): 3184-94.
- Bishop JO, Madson EC. Retinoblastoma. Review of the current status. *Surv Ophthalmol*. 1975; 19(6): 342-66.
- Bowman RJ, Mafwiri M, Luthert P, et al. Outcome of retinoblastoma in east Africa. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 50(1): 160-2.
- Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(11): 1432-6.
- Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child*. 1999; 80(2): 171.
- Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(6): 801-5.
- Chantada GL, Dunkel IJ, Qaddoumi I, et al. Familial retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(3): 338-42.
- Chantada GL, Qaddoumi I, Canturk S, et al. Strategies to Manage Retinoblastoma in Developing Countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56: 341-348.
- Chantada GL, Luna-Fineman S, Sitorus RS, et al. SIOP-PODC Graduated-Intensity Retinoblastoma Guidelines Writing Committee. SIOP-PODC recommendations for graduated-Intensity treatment of retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(5): 719-27.
- Chantada, GL, Fandiño, AC, Schwartzman, E, et al. Impact of chemoreduction for conservative therapy for retinoblastoma in Argentina. *Pediatr. Blood Cancer*, 2013.
- Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology. American Association of Certified Orthoptists; American Association for

Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology. Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1): 902-7.

de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010; 126(3): 715-20.

Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012; 379(9824): 1436-46.

Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; 89: 2117-21.

Dunkel IJ, Jubran RF, Gururangan S, et al. Trilateral retinoblastoma: potentially curable with intensive chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(3): 384-7.

Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85(14): 1121-8.

Fletcher O, Easton D, Anderson K, et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(5): 357-63.

Gallie BL, Truong TV, Heon E, et al. Retinoblastoma ABC classification survey. In: 11<sup>th</sup> International symposium; 2003; Paris, France; 2003.

Giacomazzi J, Selistre SG, Rossi C, et al. Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil. *Cancer*. 2013; 119(24): 4341-9.

Herrema I, Clarke M. Anaesthesia for retinoblastoma screening--a dilemma. *Anaesthesia*. 2001; 56(5): 486-7.

Huang D, Zhang Y, Zhang W, et al. Study on clinical therapeutic effect including symptoms, eye preservation rate, and follow-up of 684 children with retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23(4): 532-8.

Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2012. [Internet]. Disponível em: < [www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/infantil](http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/infantil) >. Acessado em 15/10/2013.

Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2012. Estimativa de Câncer 2012. [Internet]. Disponível em: < [www.inca.gov.br/estimativa/2012](http://www.inca.gov.br/estimativa/2012) >. Acessado em 14/10/2013.

Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2012. REDE NACIONAL DE CÂNCER FAMILIAL. Manual operacional 2009. [Internet]. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/Cancer\\_Familial\\_fim.pdf](http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/Cancer_Familial_fim.pdf).

Acessado em 09/10/2013.

Joseph B, Shanmugan MP, Srinivasan MK, et al. Retinoblastoma: genetic testing versus conventional clinical screening in India. *Mol Diag* 2004; 8: 237-43.

Kaufman PL, Paysse EA. Overview of retinoblastoma. UpToDate. [Internet]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-retinoblastoma>.

Acessado em 11/10/2013.

Khan AO, Al-Mesfer S. Lack of efficacy of dilated screening for retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2005; 42(4): 205-10.

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

Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10):2272-9.

Kleinerman RA, Yu CL, Little MP, et al. Variation of second cancer risk by family history retinoblastoma among long-term survivors. *J Clin Oncol*. 2012; 30(9): 950-7.

Knudson AG. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1971; 68(4): 820–823.

Laloo F, Kerr B, Friedman JM, et al. Risk Assessment and Management in Cancer Genetics. 1th ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2005. 274 p.

Leander C, Fu LC, Peña A, et al. Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(6): 817-9.

Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al. (2008). Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1–93.

Lohmann, DR, Gallie BL. Retinoblastoma. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: July 18, 2000; Last Update: March 28, 2013. Disponível em: <http://www.genetests.org/by-generereview>. Acessado em 14/10/2013.

MacCarthy A, Draper GJ, Steliarova-Foucher E, et al. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006; 42(13): 2092-102.

Marees T, Van Leeuwen FE, Schaapveld M, et al. Risk of third malignancies and death after a second malignancy in retinoblastoma survivors. *Eur J Cancer*. 2010; 46(11): 2052-8.

Marr B, Gobin PY, Dunkel IJ, et al. Spontaneously Resolving Periocular Erythema and Ciliary Madarosis Following Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010; 17(3): 207-9.

Melamud A, Palekar R, Singh A. Retinoblastoma. *Am Fam Physician*. 2006; 73(6): 1039-44.

Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB. Incidência, Mortalidade e Sobrevida do Câncer da Infância no Município de São Paulo. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.

Mohammad J, Ali Santosh G, Honavar V, et al. Orbital retinoblastoma: Present status and future challenges – A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2011; 25(2): 159–167.

Monteiro AN, Waizbort R. The accidental cancer geneticist: hilário de gouvêa and hereditary retinoblastoma. *Cancer Biol Ther*. 2007; 6(5): 811-3.

Murphree AL, Samuel MA, Harbour JW, et al. Retinoblastoma. Ryan SJ, ed *Retina* 3a Ed. St. Louis: Mosby-Year, 2005, 557-607.

Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005; 18(1):41-53.

National Cancer Institute. [Internet]. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/browse\\_csr.php?sectionSEL=29&pageSEL=sect\\_29\\_zfig.01.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?sectionSEL=29&pageSEL=sect_29_zfig.01.html). Acessado em 15/10/2013.

Organização Mundial da Saúde (OMS), 2012. [Internet]. *CANCER*Mondial. Disponível em: < <http://www-dep.iarc.fr/> >. Acessado em 01/08/2013.

Othman IS. Retinoblastoma major review with updates on Middle East management protocols. *Saudi J Ophthalmol*. 2012; 26(2): 163-75.

Palazzi MA, Stephan C, Brandalise SR, et al. Retinoblastoma diagnosis: a proposal based on the experience of Centro Infantil Boldrini, Brazil. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 30(5): 379-85.

Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2006. 1780 p.

Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma 2009, elaborado pelo Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento de Retinoblastoma da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica.

Ribeiro K de C, Antoneli CB. Trends in eye cancer mortality among children in Brazil, 1980-2002; *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(3): 296-305.

Rodrigues KES, Latorre MRDO, Camargo B. Delayed diagnosis in retinoblastoma. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 511-6.

Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2003; 110(6): 1237-40.

Rodriguez-Galindo C, Chantada GL, Haik BG, et al. Treatment of retinoblastoma: current status and future perspectives. *Curr Treat Options Neurol*. 2007; 9(4): 294-307.

Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, et al. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*, 2013; 25: 3-15.

Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. *Radioterapia em Oncologia*. 2th ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2013. 1312 p.

Shields CL, Meadows AT, Leahey AM, et al. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. *Retina*. 2004; 24(6):849-62.

Shields CL, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: the beginning of a long journey. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010; 38(6): 638-43.

Shields JA, Shields CL. *Intraocular Tumors: atlas and Textbook*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 574 p.

Singh AD, Santos CM, Shields CL, et al. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(2): 199-205.

Singh AD, Damato BE, Pe'er J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. 1th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 611 p.

Souza Filho JP, Martins MC, Torres VL, et al. Achados histopatológicos em retinoblastoma. *Arq Bras Oftalmol*. 2005; 68(3): 327-31.



Sung KW, Yoo KH, Cho EJ, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk or relapsed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(4): 408-15.

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program (Review 1975-2010). [Internet]. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010). Acessado em 11/10/2013.

Togo B, Sylla F, Traore F, et al. A 30-month prospective study on the treatment of retinoblastoma in the Gabriel Toure Teaching Hospital, Bamako, Mali. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94: 467-69.

Traore F, Togo B, Sylla F, et al. [Retinoblastoma: inventory in Mali and program to develop early diagnosis, treatments and rehabilitation]. *Bull Cancer*. 2013; 100: 161-65.

Van Dijk J, Imhof SM, Moll AC, et al. Quality of life of adult retinoblastoma survivors in the Netherlands. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 4(5):30.

Wolf JA, Boesel C, Ellsworth R, et al. Extraocular retinoblastoma. *Children Cancer Study Group – Protocol CCSG 962*. New York: Children Cancer Group; 1978.

Wright KD, Qaddoumi I, Patay Z, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55(3): 570–72.

Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004; 9(2): 69-73.

## 5. MANUSCRITO EM INGLÊS

### **Characteristics of the patient population diagnosed with retinoblastoma in a South Brazilian hospital**

**Selistre SGA, MD<sup>1,2</sup>, Maestri, MK, MD, PhD<sup>3</sup>, Santos-Silva P<sup>1,4</sup>, Schüller-Faccini L PhD<sup>5-8</sup>, Guimarães, LSP, BA, MSc<sup>9,10</sup>, Giacomazzi, J, PhD<sup>1,4</sup>, Evangelista Júnior, MC, MD<sup>1,2</sup>, Ashton-Prolla P, MD, PhD<sup>1,4-8</sup>.**

1. Medical Sciences Graduate Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
2. Pediatric Oncology Unit, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil.
3. Ophthalmology Unit, HCPA, Porto Alegre, Brasil.
4. Medical Genomics Laboratory, Centro de Pesquisa Experimental, HCPA, Porto Alegre, Brasil.
5. Genetics and Molecular Biology Graduate Program, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.
6. Department of Genetics, Instituto de Biociências, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.
7. Populational Medical Genetics Institute (INAGEMP), Porto Alegre, Brasil.
8. Medical Genetics Unit, HCPA, Porto Alegre, Brasil.
9. Statistics and Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, Brasil;
10. Statistics and Epidemiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

\*Corresponding author: Simone Geiger de Almeida Selistre, MD, Pediatric Oncology Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre and Medical Sciences Graduate Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil; Telefone: 55 51 33598267; [simoneselistre@gmail.com](mailto:simoneselistre@gmail.com)

**Keywords:** retinoblastoma; malignant tumors of the retina; ocular malignant tumors; hereditary retinoblastoma; pediatric tumors.

### **Abstract**

Retinoblastoma (Rb) is the most frequent ocular tumor diagnosed in children and every pediatric hospital must be familiar with its clinical presentation and patient characteristics. A retrospective cohort study was undertaken, with patients diagnosed with retinoblastoma from 1983 until 2012, treated at the Pediatric Oncology Unit, Ophthalmology Unit, and Medical Genetics Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Of a total of 165 registries during this time frame, 140 patients were included in this study, with 95% of them from the state of Rio Grande do Sul. The most frequent signs and symptoms at diagnosis were: leukocoria (73.6%) and strabismus (20.7%). The following distribution was identified: unilateral disease (65.0%), bilateral disease (32.9%), being 80.4% with multifocal disease, ( $P=0,015$ ), and trilateral disease (2.1%). The average age of patients at the appearance of the first sign or symptom was 18.1 months [median=12.0] and the average age at diagnosis was 23.5 months [median=16.5]. Fifty patients (35.7%) were diagnosed during their first year of age. The average time to diagnosis was of 5.4 months [median=3.0], (amplitude=0-77.0).

In the hereditary retinoblastoma group, the average age at the appearance of the first sign or symptom was 12.3 months, whereas the non-hereditary group presented the first sign or symptom on average at 21.6 months ( $P=0,001$ ). The average age at diagnosis was 15.9 months vs. 28 months for the hereditary and non-hereditary patients, respectively ( $P<0.001$ ). However, no significant difference in overall survival was found when both groups were compared. Ocular staging at diagnosis was, for the most part, advanced disease, (Reese V classification: 76.5%, Internacional Classification of Retinoblastoma D or E in 78.1% patients), being that 35.2% of cases were comprised of unilateral disease and 34.8% of patients with bilateral disease already presented with extraocular lesions in at least one eye at diagnosis. Fifteen patients (10.7%) presented with metastasis at diagnosis. With regards to treatment, different modalities were employed, being that most patients underwent surgery with enucleation in 88.1% and exenteration in 11.9%. A significant number of

patients received systemic chemotherapy (57.1%) and/or radiotherapy (37.1%). Of all patients included, 131 (93.6%) remained in follow up at the hospital until 2012 or until their demise. Of these patients, 32 (22.9%) relapsed, leading to 19 deaths, 84.2% of them due to disease progression. Secondary malignancies were present in 6 patients (4.3%) and, of these, one patient presented with two different secondary malignancies. The average time of patient follow up was 323.2 months [300.3; 346.1]. Overall survival was of 86.4%, with the following time frames among the different patient subgroups: 92.0% for non-metastatic patients, 40.0% for metastatic patients, intraoculares 94.0% for patients with intraocular disease, and 68.5% for patients with extraocular lesions. With regards to unilateral or bilateral disease, overall survival was of 88.0%; for patients with trilateral disease, (N=3) all patients expired. Survival of patients with unilateral and intraocular disease was of 94.9%; patients with unilateral and extraocular disease presented a overall survival of 75.0%. Patients with bilateral intraocular lesions overall survival was of 94.5%, whereas patients with bilateral and extraocular disease had an overall survival of 68.4%. In our setting, Rb diagnosis still occurs when the patients already manifest advanced disease, which reduces considerably their overall survival and preservation of the ocular globe and vision. Moreover, late diagnosis requires more aggressive treatments, and consequently leads to more frequent toxicities and late side effects. Periodic clinical and ophthalmologic evaluations during the first years of a child's life offer a greater chance of early diagnosis and referral to a multidisciplinary pediatric oncology center, which is crucial for the patient's well being. There is much need of further investments which facilitate patient access to diagnosis and treatment for Rb, which is the most common ocular tumor in children.

## **Introduction**

Cancer in children and adolescents from 1-19 years of age represents the first disease-related cause of death in Brazil, with an incidence of 11.530 new cases in 2012 [1].

Retinoblastoma (Rb) is the most common intraocular primary malignancy in children, and is most frequently diagnosed between zero and five years of age [2;3;4].

Rb is considered a rare tumor in developed countries, representing approximately 3% of all childhood malignancies and responsible for 11% of the tumors that develop during the first year of age [5;6;7]. Its global incidence is estimated in 1 for every 12,500-25,000 births (1 for every 16,000 in France) [8]. The incidence rate in the United States is of 3.4-4 for every million children aged 0-15 years, per year [3;9].

There are indirect evidences that this incidence increases in developing countries such as in Latin America, Africa, India and Asia (excluding Japan), and therefore is considered one of the most important solid tumors in children [7;10].

The most frequent sign of Rb is leukocoria, which occurs in 75% of cases, followed by strabismus, occurring in 25% of cases [11;12;13]. There is no evidence that Rb favors a particular gender, although there are few studies which mention a higher prevalence in boys (1.1-1.4:1) [3;14].

Approximately 40% of all Rb cases are hereditary, in which a germline mutation in the *RB1* gene is present, contributing to a higher risk of primary tumor development throughout the patient's life. [3;6;15]

The following signs are suggestive of hereditary Rb: bilateral tumors (over 90% are hereditary), trilateral tumors or cases in which familial history is present (100% of these tumors are hereditary). Among the unilateral tumors, approximately 15% are hereditary (multifocal) [3;9].

Rb treatment utilizes different modalities, such as cryotherapy, laser therapy, enucleation, radiotherapy, high-dose systemic chemotherapy, intra arterial chemotherapy, intravitreal chemotherapy, and autologous stem cell transplant, and should be individualized to each patient's needs taking into consideration uni or bilateral lesion, ocular staging, presence of extraocular disease, the child's age and visual acuity [16;17;18].

Rb overall survival in five years is favorable, achieving 93% when diagnosis occurs early enough and disease is intraocular. However, when disease reaches an extraocular staging, more intensive treatments are required and overall survival is reduced drastically to approximately 30% [7;10;17;19;20;21].

Although Rb is the most common ocular tumor in children, little data describing the general characteristics of patients who are diagnosed and

treated in Brazil is available. Most data is obtained from an online network of registries (Registros de Câncer de Base Populacional; RCBP) which concentrates in the Southeast region [22].

In 2012, Camargo and colleagues reported the cancer incidence in children and adolescents based on 14 national registries. Rb incidence varied from 2.40 to 9.82 per million people of up to 19 years of age. However, when searching for details regarding casuistics, little information was found, specially in the Southeast region [23].

With this in mind, the present study aimed at characterizing the patient population diagnosed with and treated for Rb in a public university hospital in southern Brazil, with the purpose of contributing with information to improve the diagnosis and management of these patients.

### **Pacientes e Métodos**

This study was comprised of a retrospective cohort of patients diagnosed with Rb, identified via their patient charts from the Pediatric Oncology Unit, Ophthalmology Unit and Medical Genetics Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from 1983 until 2012. The study was approved by the Research Ethics Committee of the HCPA (protocol number 100521).

Rb cases were identified utilizing the International Classification of Diseases-10 (ICD-10) codes C69.0 through C69.9 (malignant neoplasms of the eye), more specifically ICD-10:C69.2 (malignant neoplasms of the retina). Information was collected from medical charts guided by protocols developed by the authors. Demographic data were obtained directly from medical charts. In order to classify Rb as hereditary or non-hereditary, clinical guidelines proposed by Lohmann and Gallie were utilized [3].

With the exception of the patients who had already suffered enucleation in previous centers, Rb diagnosis was confirmed by the same ophthalmologist (MKM) according to data obtained from medical charts, from the observation of typical signs such as leukocoria, and (a) by indirect binocular ophthalmoscopy, with visualization of characteristic white-yellow tumor masses, with or without calcification, with or without vitreous seeding, with or without retinal detachment or (b) by ocular ecography and computerized tomography of the eye and orbit

for the identification of intratumoral calcification in eyes with media turbidity, which prevented direct visualization of the retina.

All patients were submitted to imaging scans in order to evaluate any possible metastatic disease at diagnosis. Enucleated or exenterated ocular globes were submitted to pathological examination. The patients included in the study also had their staging revised by an ophthalmologist according to the Reese-Ellsworth classification and the International Classification (ABCDE) for intraocular Rb [5;21]. The criteria utilized to consider extraocular lesion were the ones adopted by the *Children's Cancer Group* (CCG) classification, according to the table presented [24]. Systemic staging was performed according to the literature obtained from national and international publications [5;21;25;26]. The cases in which patients presented with extraocular or metastatic disease at diagnosis were considered of poor prognosis.

All therapeutic venues that were performed were considered and the choice of initial treatment was made according to protocols established by international reference centers or by the Brazilian Society of Pediatric Oncology, currently described in the 2009 Brazilian Protocol for the Treatment of Rb [26].

The following outcomes were considered: (a) time to diagnosis as the time frame between the appearance of the first sign or symptom and the actual diagnosis (b) time of follow up as the difference between the patient's age on the last check up (if alive; date of death if patient passed away) and the patient's age at diagnosis, both given in months; (c) diagnosis of a second or third neoplasm and (d) death. Loss of follow up was considered when the patient had not been seen by a physician at the HCPA for over five years.

Statistical analysis was performed utilizing the SPSS program (IBM) version 18.0. Continuous variables were expressed as average, median and amplitude (minimum-maximum) with a confidence interval of 95%. Categorical variables were expressed in absolute and relative frequencies. Patient age and time are given in months. To estimate the average time of follow up, Kaplan Meier curves were utilized. Comparison of these times in association with other characteristics was performed via Log-Rank test. Patients' age and time required for diagnosis, in association with other characteristics, were analyzed by performing the Kruskal-Wallis test followed by the Dunn test when *P* values were below 0.05.

To analyze the variable ocular extension in the category of laterality, Fisher's Exact Test was performed. In all analysis,  $P < 0.05$  was considered significant.

## **Resultados**

One hundred and forty patients (86.4%) diagnosed with Rb were included in this study out of a registry of 165 patients from 1983 until 2012. The 25 patients who were excluded were seen by physicians during the first two decades of the study period and their medical charts were not available because of archiving difficulties. Most patients (95.0%) were from Rio Grande do Sul, and 21.8% were from the capital Porto Alegre. Four patients were born in Santa Catarina and three in Paraná. Quatro pacientes haviam nascido no estado de Santa Catarina e três no Paraná, meaning that all patients were from southern Brazil. The most common characteristics of the patients diagnosed with Rb, patients' average age at the appearance of the first sign or symptom, average age at diagnosis and average time of follow up are described in Table 1.

There was a slight predominance of the male gender ( $N=87$ ; 62.1%), but no association between gender and laterality was found ( $P=0.351$ ). Similarly, there was no association between the clinical presentation of leukocoria or strabismus and poor prognosis, nor with a time of diagnosis of over six months with poor prognosis ( $P=0.612$  and  $P=0.052$ , respectively).

One hundred and thirty patients (93.6%) remained at the institution for treatment and follow up until 2012 or until their demise. There were a total of 9 (6.4%) cases of loss of follow up. Of the patients who remained in follow up, 32 (22.9%) relapsed ( $N=20$  non-metastatic and  $N=12$  metastatic), leading to 19 deaths. Of these, 16 (84.2%) were due to disease progression, being that 10 were non-metastatic and 9 were metastatic. Two were due to infection post-chemotherapy (one metastatic and one non-metastatic) and another due to a secondary malignancy.

Most tumors were unilateral at diagnosis ( $N=91$ ; 65.0%), and all were considered unifocal because of their large size ( $N=88$ ; 96.7%, 4 with IVb staging and 84 with Va or Vb staging). The few unilateral tumors diagnosed at an early stage ( $N=3$ , IIb staging) were unifocal. Forty six patients (32.9%) presented with bilateral lesions at diagnosis, being that most of them (80.4%)



was multifocal ( $P=0.015$ ). Bilateral and trilateral tumors were diagnosed at an earlier age than the unilateral tumors ( $P<0.001$ ). Fifty patients (35.7%) were diagnosed before 12 months of age; 44.0% of these patients had unilateral tumors, 56.0% had bilateral tumors and 6.0% were metastatic, vs. 94.0% without metastasis.

Ocular staging at diagnosis is summarized in Table 2. Less than 20.0% of patients were diagnosed at initial stagings of I or II according to the Reese-Ellsworth Classification or of A or B according to the International Classification ABCDE. Thirty two (35.2%) of 91 patients with unilateral Rb, 16 (34.8%) of 46 patients with bilateral Rb and all 3 patients with trilateral Rb presented with extraocular lesions in at least one eye at the time of diagnosis, totaling 51 patients (36.4%). With regards to total number of eyes involved, 28.9% presented extraocular disease at diagnosis ( $N=187$  total number of eyes involved). Throughout the years, a reduction in the proportion of cases with extraocular disease was noticed (Figure 3).

Characteristics pointing at hereditary Rb were evaluated in all patients included in this study, and are summarized in Table 3. The presence of at least one criteria suggestive of hereditary Rb was observed in 52 patients (37.1%) from 50 different families. Family history of the first and second generation was positive for cancer in 23 patients (16.4%), being that diagnosis of Rb in parents of 10 patients (43.5%) was reported. Average age at the appearance of the first sign or symptom was of 12.3 months in the group with a probable hereditary component, whereas average age at the appearance of the first sign or symptom in the non-hereditary group was of 21.6 months ( $P=0.001$ ). Average age at diagnosis was of 15.9 months vs. 28.0 months ( $P<0.001$ ) in the hereditary and non-hereditary group, respectively. However, there was no significant difference in overall survival between the hereditary and non-hereditary group (84.6% vs. 87.5%, respectively;  $P=0.844$ ). Time of follow up is demonstrated in Figure 1.

Several therapeutic modalities were utilized in this cohort. Of the 134 patients (95.7%) submitted to surgery, 118 (88.1%) were enucleated and 16 (11.9%) were exenterated. Fifty seven patients (42.5%) were submitted to enucleation alone while 77 were submitted to enucleation and some other form of treatment. Only 6 patients (4.3%) were not submitted to enucleation surgery;

these were treated with multimodal therapy such as chemotherapy, brachytherapy, thermotherapy and cryotherapy. Of these, 2 were diagnosed with metastatic disease, 3 presented with bilateral disease at an early stage, and one presented with bilateral disease at an early stage, being that one eye had been successfully treated with brachytherapy.

Of the 77 patients submitted to enucleation surgery and some other form of therapy, systemic chemotherapy was performed in 74 cases (96.1%), followed by external radiotherapy of the orbit alone (2.6%) and cryotherapy alone (1.3%). Of the 74 patients who underwent surgery and systemic chemotherapy, 48 (64.9%) also underwent radiotherapy. Of all 140 patients, 80 (57.1%) were treated with systemic chemotherapy and 52 (37.1%) were treated with radiotherapy. Two patients (1.4%) were submitted to autologous stem cell transplantation. The different therapeutic schemes are described in detail in Addendum 1, 2 and 3.

Six patients (4.3%) submitted to ionizing radiation were diagnosed with a secondary malignancy: four with soft tissue sarcoma (three of these in places that had been previously irradiated); one with osteosarcoma and another with acute lymphoblastic leukemia *último* (ALL). The patient diagnosed with ALL presented yet a third malignant neoplasm (osteosarcoma; femur), being the only patient treated with brachytherapy in this group. Germinative mutations in the *RB1* gene via complete gene sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) were investigated in two patients who presented with multiple solid tumors. A deletion (p.R320X) was found in only one of the patients.

The average age of the appearance of the first signs and symptoms of Rb, average age at diagnosis and the time lapse from the appearance of signs and symptoms and diagnosis are summarized in Table 4. Figure 2 is a graphical representation of the overall survival described in Table 4.

Average follow up time was of 323.2 months [300.3; 346.1] and overall survival of this cohort was of 86.4%. Overall survival for non-metastatic patients vs. metastatic patients was of 92.0% vs. 40.0%, respectively. Overall survival for patients with intraocular disease vs. extraocular disease was of 94.0% vs. 68.5%, respectively. Patients with unilateral and bilateral tumors presented similar overall survival (approximately 88.0%), whereas all three

patients with trilateral disease passed away. Average age at diagnosis for patients with trilateral disease was 40.3 months [median=26.0], (amplitude=15.0-80.0) and average follow up time was of 22.3 months (amplitude= 2.9-41.7). Between patients with unilateral intraocular tumors and unilateral extraocular tumors, overall survival was of 94.9% vs. 75.0%, respectively. Between patients with bilateral intraocular tumors and bilateral extraocular tumors, overall survival was of 94.5% vs. 68.4%, respectively.

## Discussion

The main purpose of this study was to identify the general characteristics of the patients diagnosed with Rb in a public university hospital in southern Brazil. Our cohort was in great part (95.0%) from Rio Grande do Sul, the southernmost state in Brazil. As described previously in the literature, we found a slight predominance of the male gender, albeit without statistically significant differences with regards to laterality of the eye. The most frequent signs and symptoms were leukocoria (73.6%) and strabismus (20.7%), similar to what is described in the literature [11;12;13]. No significant difference was found in patients with strabismus ( $P=0.612$ ) or leukocoria ( $P=0.052$ ) at diagnosis with regards to time to diagnosis of over six months with poor prognosis, as observed by other groups [27;28;29].

Although most patients presented with unilateral disease at diagnosis, (65.0%), almost all patients (96.7%) had very advanced disease (staging IVb, Va, or Vb). Early diagnosis is directly related to how easily patients can access the public health care system, and on how readily health care professionals detect the signs and symptoms of Rb. In spite of Brazil's growing economy, the number of patients presenting with locally advanced or metastatic disease is similar to the numbers found in countries whose population have an average income of USD 935.00 [30].

On the other hand, 32.9% of patients presented with bilateral disease at diagnosis, and among these most lesions were multifocal and diagnosed at an earlier age, as expected when it comes to hereditary disease. Although prevalent, the cases of hereditary Rb were not referred for risk evaluation. Only a parcel of the patients with probable hereditary Rb was offered genetic tests to evaluate *RB1* mutations, and several were submitted to treatment with

radiotherapy because of a lack of other treatment options. This may be due to difficulties in accessing the public health care system, but also due to a lack of knowledge in how hereditary Rb manifests itself. It is important to note that the genetic test is not offered to patients in the public health care system; in fact, it is offered by one center, the Instituto Nacional do Câncer (INCA), only to patients who are currently enrolled in clinical trials and other research protocols [1]. To make matters worse, genetic testing to confirm hereditary cases of Rb is not performed by Brazilian laboratories; samples must be shipped abroad.

In accordance to what was observed in the tumor characteristics, ocular staging was advanced in a significant number of patients (stage V in 76.5%; D or E in 78.1%), and metastatic disease was present at diagnosis in 10.7% of cases. These numbers are much higher than what is expected in developing countries with the same economy panorama as Brazil [7;31;32]. A plausible explanation for this observation are: difficulty of health cares workers to recognize the signs of Rb and difficulties in accessing pediatric oncology centers specialized in the diagnosis and treatment of Rb [7;30;31;32;33].

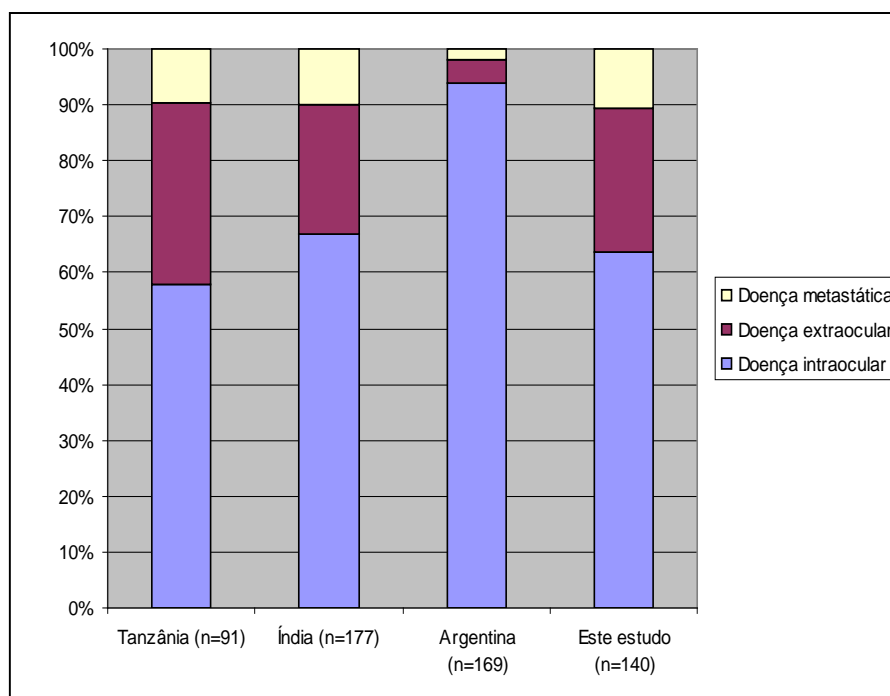
In another Brazilian study by Antoneli and collaborators, 83 patients from São Paulo with the diagnosis of extraocular Rb between 1987 and 2000 were submitted to two different chemotherapeutic regimens. The authors reported an average age at diagnosis of 32.9 months, with a latency of 10.5 months between the appearance of the first sign and confirmation of diagnosis [34]. Comparatively, our study found an average age at diagnosis of 23.5 months, but with a latency of 34.1 months between the appearance of the first sign and confirmation of diagnosis. This may be due to the unilateral cases, (unilateral 41.3 vs. bilateral 10.6 vs. trilateral 11.3 months). Overall 5-yr survival was of 55.1% for the first treatment period and of 59.4% for the second treatment period ( $P=0.690$ ) [34].

Although only 16.4% of patients had positive familial history for cancer, 43.5% had familial history for Rb, which is above what is expected (30.0%) for hereditary Rb [1;15;35]. However, 37.1% of patients presented with at least one criteria for hereditary Rb, which is in accordance with the 40% described in the literature [3;6;9;15]. As expected, patients with criteria for hereditary Rb presented typical signs and were diagnosed at an earlier age, in accordance with the germline mutation of *RB1* [36], but also could be due in part to better

observation by the parents who were aware of the family history. There was no difference in overall survival curves between the hereditary and non-hereditary subgroups, which could be due to these quick and adequate interventions.

The diagnosis at an advanced stage which prevails in this cohort is probably the principal determinant in opting for enucleation surgery, with an above average percentage of enucleations (approximately 60%) and exenterations (close to 12%). It is estimated that 30.0% of all Rb cases worldwide occurs in sub-Saharan Africa, where there is a great deficit in access to health care. Two African studies in the last 5 years reported enucleation rates of 67.0% and 64.0%, with overall survival of 30 months of 56.0% and 36.0%, respectively [8;37]. Several evidences show a clear correlation between a country's socioeconomic status and incidence of extraocular and metastatic disease, as well as overall survival. In this sense, our findings regarding staging at diagnosis and overall survival is comparable to what is observed in low income countries. Although one is able to appreciate a slight reduction in the frequency of extraocular disease at diagnosis over time, these numbers are still far from what is expected in developed countries (95.0% overall 5-yr survival and metastatic disease present in less than 10.0% of all patients) [31;38].

The chart below demonstrates the percentages of intraocular disease, extraocular disease and metastatic disease in 3 countries with different socioeconomic status and the results obtained from this study [38]. Tanzania, India and Argentina are considered countries with low, average and high socioeconomic status, respectively, according to the World Bank [38].



Although the most important prognostic variable observed in this study is late diagnosis and, consequently, the advanced tumor staging is the main determinant for choosing which treatment will be employed, we still observe an elevated percentage of cases treated with radiotherapy, specially in hereditary cases where the treatment of choice would be systemic chemotherapy [31]. Besides that, few centers in Brazil have access to other therapeutic venues such as brachytherapy and ophthalmic intra-arterial chemotherapy, indicated as treatment for early stage tumors which allow for preservation of the eye globe [6;31;39]. In the same fashion, only two patients were submitted to autologous stem cell transplantation, although more than two patients were good candidates for this procedure [17;40;41;42;43]. At the moment that diagnosis is preemptive, these treatment modalities are essential to optimize the patient's chance of eye globe preservation after treatment.

As a reflection of the characteristics observed at diagnosis, overall survival rates (86.4%) and survival observed within the non-metastatic subgroups (92.0%) and metastatic subgroup (40.0%) were similar to what is observed in the literature [1;4;17;31;44], but mostly due to the association of different treatment modalities, without a clear systematic approach as to which modality should be employed for the first 15 years of the cohort. This was modified with the implementation of treatment protocols established by Brazilian cooperative groups in the last decade [26;33]. This initiative is in accordance

with the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) which published in 2013 the recommendations for staging and treatment of unilateral and bilateral Rb in underdeveloped regions of the world [33]. Other similar initiatives are observed in other countries, including in Latin America, with the expectation of reducing mortality with education, early diagnosis, and adequate treatment of Rb [17;18;27;45].

Considering that Rb is the most frequent ocular neoplasm in children and that an elevated percentage of cases are diagnosed at a late stage, several initiatives may be proposed in order to change this scenario. These include raising public awareness and training health care professionals to recognize the signs and symptoms of Rb, improving access to health care professionals such as ophthalmologists and pediatric oncologists, and allowing access to pediatric oncology centers which can provide specialized treatment. Even though children may not present any suspicious sign, the Brazilian Society of Ophthalmology and the Brazilian Society of Pediatrics recommend that every parent should take their children to see an ophthalmologist every three months during their first year of life. It is clear that this initiative will not be effective unless access to the health care system is also improved and health care professionals are trained in detecting and treating this disease. We conclude that the early diagnosis of Rb is the main goal and challenge that should be undertaken by health care professionals in order to offer these patients a chance of achieving a cure, similar to what is observed in developed countries.

### **Acknowledgements**

This study was supported in part by the Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA). PS-S and JG received research grants from the Fundação Médica do Rio Grande do Sul. PA-P and LS-F are CNPq researchers. The authors thank SAMIS-HCPA and D. Clarice Franco Meneses, and dedicate this work to all patients with retinoblastoma.

## References

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2012. Estimativa de Câncer 2012. [Internet]. Disponível em: < [www.inca.gov.br/estimativa/2012](http://www.inca.gov.br/estimativa/2012) >. Acessado em 14/10/2013.
2. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, Gronsdahl P, White A, Chan HS, Gallie BL. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012; 379(9824): 1436-46.
3. Lohmann, DR, Gallie BL. Retinoblastoma. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: July 18, 2000; Last Update: March 28, 2013. Disponível em: <http://www.genetests.org/by-geneview>. Acessado em 14/10/2013.
4. National Cancer Institute. [Internet]. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/browse\\_csr.php?sectionSEL=29&pageSEL=sect\\_29\\_zfig.01.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?sectionSEL=29&pageSEL=sect_29_zfig.01.html). Acessado em 15/10/2013.
5. [Murphree AL](#). Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005; 18(1):41-53.
6. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1:31.
7. [Chantada G](#), [Fandiño A](#), [Manzitti J](#), [Urrutia L](#), [Schvartzman E](#). Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child*. 1999; 80(2): 171-4.
8. Ali AA, Elsheikh SM, Elhaj A, Osman N, Abuidris D, Eltayeb EA, Mahgoub M, Hamdoun A, Babiker MM, Mohamedani AA, Elwali NE, Qaddoumi I. Clinical presentation and outcome of retinoblastoma among children treated at the National Cancer Institute (NCI) in Gezira, Sudan: a single Institution experience. *Ophthalmic Genet*. 2011; 32: 122–25.
9. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008; 1–93.
10. [MacCarthy A](#), [Draper GJ](#), [Steliarova-Foucher E](#), [Kingston JE](#). Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006; 42(13): 2092-102.
11. Shields CL, Meadows AT, Leahey AM, Shields JA. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. *Retina*. 2004; 24(6): 849-62.



12. Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; [2006. 1780 p.](#)
13. Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry JD, editors. Clinical Ophthalmic Oncology. 1th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; [2007. 611 p.](#)
14. Akhiwu WO, Igbe AP, Aligbe JU, Eze GI, Akang EE. Malignant childhood solid tumours in Benin City, Nigeria. *West Afr J Med.* 2009; 28: 222–26.
15. [Kleinerman RA](#), [Tucker MA](#), [Tarone RE](#), [Abramson DH](#), [Seddon JM](#), [Stovall M](#), [Li FP](#), [Fraumeni JF Jr.](#) Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10): 2272-9.
16. [Melamud A](#), [Palekar R](#), [Singh A](#). Retinoblastoma. *Am Fam Physician.* 2006; 73(6): 1039-44.
17. [Rodriguez-Galindo C](#), [Wilson MW](#), [Haik BG](#), [Lipson MJ](#), [Cain A](#), [Merchant TE](#), [Kaste S](#), [Pratt CB](#). Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2003; 110(6): 1237-40.
18. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25: 3–15.
19. [Leander C](#), [Fu LC](#), [Peña A](#), [Howard SC](#), [Rodriguez-Galindo C](#), [Wilimas JA](#), [Ribeiro RC](#), [Haik B](#). Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49(6): 817-9.
20. [Bowman RJ](#), [Mafwiri M](#), [Luthert P](#), [Luande J](#), [Wood M](#). Outcome of retinoblastoma in east Africa. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 50(1): 160-2.
21. Gallie BL, Truong TV, Heon E, et al. Retinoblastoma ABC classification survey. In: 11<sup>th</sup> International symposium; 2003; Paris, France; 2003.
22. Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB. Incidência, Mortalidade e Sobrevida do Câncer da Infância no Município de São Paulo. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.
23. [de Camargo B](#) , [de Oliveira Santos M](#) , [Rebello MS](#) , [de Souza Reis R](#) , [S Ferman](#) , [Noronha CP](#) , [Pombo-de-Oliveira MS](#). Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer* 2010. 126(3): 715-20.
24. Wolf JA, Boesel C, Ellsworth R, et al. Extraocular retinoblastoma. Children Cancer Study Group – Protocol CCSG 962. New York: Children Cancer Group; 1978.

25. [Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al.](#) A proposal for an international retinoblastoma staging system. [Pediatr Blood Cancer](#). 2006; 47(6):801-5.
26. [Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma 2009, elaborado pelo](#) Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento de Retinoblastoma da [Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica](#).
27. Antoneli CB, Steinhorst F, Ribeiro KeC, Chojniak MM, Novaes PE, Arias V, et al. The Pediatrician's ability to recognize the presenting signs and symptoms of retinoblastoma. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50(4): 400-2.
28. Rodrigues KES, Latorre MRDO, Camargo B. Delayed diagnosis in retinoblastoma. *J Pediatr*; 2004; 80: 511-6.
29. Mohammad J, Ali, Santosh G., Honavar, Vijay, A.P. Reddy. Orbital retinoblastoma: Present status and future challenges – A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2011; 25(2): 159–67.
30. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25: 3-15.
31. Chantada, GL, Fandiño, AC, Schvartzman, E, Raslawski, E, Schaiquevich, P, Manzitti, J. Impact of chemoreduction for conservative therapy for retinoblastoma in Argentina. *Pediatr. Blood Cancer*. 2013.
32. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, Ma Z, Furmanchuk A, Antoneli CB, Sultan I, Kebudi R, Sharma T, Rodriguez-Galindo C, Abramson DH, Chantada GL. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. [Br J Ophthalmol](#). 2010; 94 (11): 1432-6.
33. [Chantada GL, Luna-Fineman S, Sitorus RS, Kruger M, Israels T, Leal-Leal C, Bakhshi S, Qaddoumi I, Abramson DH, Doz F](#); SIOP-PODC Graduated-Intensity Retinoblastoma [Guidelines Writing Committee](#). SIOP-PODC recommendations for graduated-Intensity treatment of retinoblastoma in developing countries. [Pediatr Blood Cancer](#). 2013; 60(5): 719-27.
34. [Antoneli CB, Steinhorst F, de Cássia Braga Ribeiro K, Novaes PE, Chojniak MM, Arias V, de Camargo B](#). Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience. [Cancer](#). 2003; 98(6): 1292-8.
35. Giacomazzi J, Selistre SG, Rossi C, Alemar B, Santos-Silva P, Pereira FS, Netto CB, Cossio SL, Roth DE, Brunetto AL, Zagonel-Oliveira M, Martel-Planche G, Goldim JR, Hainaut P, Camey SA, Ashton-Prolla P. Li-Fraumeni

and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil. *Cancer*. 2013; 119(24):4341-9.

36. [Barbosa RH](#), [Aguiar FC](#), [Silva MF](#), [Costa RA](#), [Vargas FR](#), [Lucena E](#), [Carvalho de Souza M](#), [de Almeida LM](#), [Bittar C](#), [Ashton Prolla P](#), [Bonvicino CR](#), [Seuáñez HN](#). Screening of RB1 alterations in Brazilian patients with retinoblastoma and relatives with retinoma: phenotypic and genotypic associations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(5): 3184-94.

37. Traore F, Togo B, Sylla F, Cheick TB, Diakite AA, Dicko-Traore F, Sylla M, Sidibe T, Doz F, Harif M, Bey P, Desjardins L. Retinoblastoma: inventory in Mali and program to develop early diagnosis, treatments and rehabilitation. *Bull Cancer*. 2013; 100: 161-65.

38. Chantada GL, [Qaddoumi I](#), [Canturk S](#), [Khetan V](#), [Zhigui Ma](#), [Kimani K](#), [Yeniad B](#), [Sultan I](#), [Sitorus RS](#), [Tacyildiz N](#), [Abramson DH](#). [Strategies to Manage Retinoblastoma in Developing Countries](#). *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56: 341-48.

39. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*. 2010;117(8): 1623-9.

40. Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, *et al*. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; 89: 2117-21.

41. [Wright KD](#), [Qaddoumi I](#), [Patay Z](#), [Gajjar A](#), [Wilson MW](#), [Rodriguez-Galindo C](#). Successful treatment of early detected trilateral retinoblastoma using standard infant brain tumor therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55(3): 570-2.

42. [Rodriguez-Galindo C](#), [Chantada GL](#), [Haik BG](#), [Wilson MW](#). Treatment of retinoblastoma: current status and future perspectives. *Curr Treat Options Neurol*. 2007; 9(4): 294-307.

43. Antoneli, CBG, Ribeiro, KdCB, Sakamoto, LH, Chojniak, MM, Novaes, PERS, Arias, VEA. Trilateral retinoblastoma. *Pediatr. Blood Cancer*. 2007; 48: 306-31.

44. Togo B, Sylla F, Traore F, Sylla M, Dicko-Traore F, Sidibe T, Diakate AZ, Keita MM. A 30-month prospective study on the treatment of retinoblastoma in the Gabriel Toure Teaching Hospital, Bamako, Mali. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94: 467-69.

45. Palazzi MA, Stephan C, Brandalise SR, Aguiar SS. Retinoblastoma diagnosis: a proposal based on the experience of Centro Infantil Boldrini, Brazil. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 30(5):379-85.

**Table 1. Characteristics of patients diagnosed with Rb at diagnosis (N = 140 patients).**

Characteristics (months)			Average	[Media] (Amplitude)	[CI95%]
Age at first sign or symptom			18,1	[12,0]	(0-129,0)
Age at diagnosis			23,5	[16,5]	(1,0-206,0)
Time to diagnosis <sup>1</sup>			5,4	[3,0]	(0-77,0)
Time of follow up <sup>2</sup>			323,2		[300,3; 346,1]
	N	%			
<b>First Sign or Symptom<sup>3</sup></b>					
			<b>Ocular laterality</b>		
			Unilateral Tumors	91	65,0
Leukocoria	103	73,6	Right eye	50	54,9
Strabismus	29	20,7	Left eye	41	45,1
Glaucoma	4	2,9	Bilateral Tumors	46	32,9
Buphthalmos	4	2,9	Trilateral Tumors	3	2,1
Proptosis	4	2,9	<b>Systemic Dissemination at Diagnosis</b>		
Hiperemia	4	2,9	Non-metastatic disease	125	89,3
Ocular pain	3	2,1	Metastatic disease	15	10,7
Anysocoria	3	2,1	<b>Metastatic Sites At Diagnosis<sup>4</sup></b>		
Blindness	2	1,4	Orbit	12	80,0
Orbital edema	2	1,4	CNS <sup>5</sup>	8	53,3
HypHEMA	2	1,4	Bone	4	26,7
Visual deficiency	1	0,7	Bone marrow	3	20,0
Cervical adenopathy	1	0,7	Cerebrospinal fluid	2	13,3
Equimosis	1	0,7	Cervical Lymphnodes	1	6,7
<b>Total eyes involved<sup>6</sup></b>	187	66,8			

Ages and time to diagnosis are expressed in months = average, [median] and (amplitude).

Time of follow up is expressed in months = average and [CI95% = confidence interval of 95%].

Kruskal-Wallis test was performed for analysis of ages and time to diagnosis and the Log-Rank test was performed to estimate time of follow up.

- (1) Time to diagnosis = period between appearance of first sign or symptom and diagnosis (months).
- (2) Time of follow up = difference between the patient's age on the last check up (if alive; date of death if patient passed away) and the patient's age at diagnosis (months).
- (3) Some patients presented more than one sign or symptom.
- (4) More than one site present per patient.
- (5) SNC = Central Nervous System.
- (6) Total of 280 eyes (N = 140 patients).

**Table 2. Ocular staging at diagnosis [N = 140 patients; 187 (66.7%) eyes involved].**

Reese-Ellsworth Classification					Intraocular International Classification of Rb (ABCDE)				
Ocular staging	A	%	B	%	Total (%)	Ocular staging	N	%	
I	1	0,5	3	1,6	4 2,1	A	3	1,6	
II	12	6,4	8	4,3	20 10,7	B	30	16,0	
III	7	3,8	3	1,6	10 5,4	C	8	4,3	
IV	5	2,7	5	2,7	10 5,4	D	32	17,1	
V	92	49,2	23	12,0	115 61,5	E	89	47,6	
Presumed V <sup>1</sup>	26	13,9	2	1,1	28 15,0	Presumed D <sup>1</sup>	5	2,7	
						Presumed E <sup>1</sup>	20	10,7	

(1) Patients evaluated after enucleation surgery performed at a different hospital; staging information was obtained from physicians at those hospitals.

**Table 3. Distribution of patients with criteria for hereditary Rb at diagnosis (N = 52 patients; 37.1%).**

Criteria for hereditary Rb	N	%
Total of families with criteria for hereditary Rb <sup>1</sup>	50	36,2
Only one criteria present:		
Bilateral <sup>2</sup>	39	75,0
Trilateral <sup>3</sup>	3	5,8
Familial history of Rb <sup>2,3</sup>	3	5,8
Two criteria present:		
Bilateral with familial history <sup>3</sup>	7	13,4
Samples collected for mutation analysis based on criteria <sup>4</sup>		
<i>RB1</i> mutation identified <sup>5</sup>	13	52,0
Patients with secondary malignant neoplasm <sup>6</sup>	2	15,4

(1) Two families with two patients with Rb.

(2) Three cases of unilateral Rb with familial history of Rb (all diagnosed before 12 months of age).

(3) Total of cases with familial history for Rb = 10.

(4) Total of patients who collected samples for molecular investigation in this cohort (N = 32; 22,9%); Rb mutation was present in one patient who did not present criteria for hereditary Rb at diagnosis (unilateral and unifocal); normal results (N = 12); no results available (N = 6). This percentage (48,1%) refers to the proportion 25/52.

(5) This percentage (52,0%) refers to the proportion 13/25.

(6) This percentage (15,4%) refers to the proportion 2/13.

Table 4. Characteristics of Rb patient follow up according to subgroups.

Laterality (N = 140)							
	Unilateral (N = 91)		Bilateral (N = 46)		Trilateral (N = 3)		P <sup>3</sup>
Age at first signs and symptoms	21,7	[15,0] (0-129,0)	10,3	[6,0] (0-84,0)	29,0	[24,0] (3,0-60,0)	<0,001
Age at diagnosis	28,1	[22,0] (1,0-206,0)	13,4	[8,0] (1,0-84,0)	40,3	[26,0] (15,0-80,0)	<0,001
Time to diagnosis <sup>1</sup>	6,4	[3,0] (0-77,0)	3,1	[2,0] (0-14,0)	11,3	[12,0] (2,0-20,0)	0,029
Time of follow up <sup>2</sup>	275,6	[253,2; 297,9]	334,9	[299,3; 370,5]	22,3	[2,9; 41,7]	<0,001
Laterality for each eye (total number of eyes involved; N = 187)							
	Unilateral (N = 91)		Bilateral (N = 92)		Trilateral (N = 4)		
Time of diagnosis between IO and EO in each subgroup <sup>1</sup>	IO: 4,0 [2,0] (0-20,0)		IO: 2,9 [2,0] (0-14,0)		IO: 2,0 [2,0] (2,0-2,0)		
	EO: 10,8 [4,5] (1,0-77,0)		EO: 4,2 [4,0] (0-12,0)		EO: 11,3 [12,0] (2,0-20,0)		
	P = 0,003		P = 0,147		P = 0,346		
Time of follow up between IO and EO in each subgroup <sup>2</sup>	IO: 293,0 [273,3; 312,8]		IO: 355,7 [334,6; 376,9]		IO: 4,0 [4,0; 4,0]		
	EO: 230,9 [180,4; 281,4]		EO: 255,5 [174,8; 336,3]		EO: 22,3 [2,9; 41,7]		
	P = 0,002		P = 0,001		P = 0,317		
Systemic dissemination (N = 140)							
	Metastatic (N = 15)		Non Metastatic (N = 125)				P <sup>3</sup>
Age at first signs and symptoms	32,1	[24,0] (1,0-129,0)	16,4	[11,0] (0-84,0)			0,107
Age at diagnosis	46,5	[26,0] (2,0-206,0)	20,8	[16,0] (1,0-84,0)			0,024
Time to diagnosis <sup>1</sup>	14,3	[4,0] (1,0-77,0)	4,4	[3,0] (0-26,0)			0,123
Time of follow up <sup>2</sup>	77,7	[20,6; 134,7]	345,2	[325,6; 364,7]			<0,001
Hereditary Criteria (N = 140)							
	Hereditary (N = 52)		Non Hereditary (N = 88)				P <sup>3</sup>
Age at first signs and symptoms	12,3	[6,5] (0-84,0)	21,6	[14,0] (0-129,0)			0,001
Age at diagnosis	15,9	[10,5] (1,0-84,0)	28,0	[21,5] (1,0-206,0)			<0,001
Time to diagnosis <sup>1</sup>	3,7	[2,0] (0-20,0)	6,5	[3,0] (0-77,0)			0,074
Time of follow up <sup>2</sup>	318,2	[280,2; 356,2]	274,0	[250,8; 297,2]			0,844
Eye (by total number of eyes involved; N = 187)							
	Intraocular (N = 133)		Extraocular (N = 54)				P <sup>3</sup>
Age at first signs and symptoms	13,6	[8,0] (0-84,0)	22,7	[12,0] (0-129,0)			0,001
Age at diagnosis	16,9	[13,0] (1,0-84,0)	31,3	[24,0] (1,0-206,0)			<0,001
Time to diagnosis <sup>1</sup>	3,4	[2] (0-20,0)	8,5	[4,0] (0-77,0)			<0,001
Time of follow up <sup>2</sup>	352,9	[336; 369,8]	252,7	[204,7; 301,3]			<0,001

Age and time to diagnosis expressed in months = average, [median] and (amplitude).

Time of follow up expressed in months = average and [CI95% = Confidence interval of 95%].

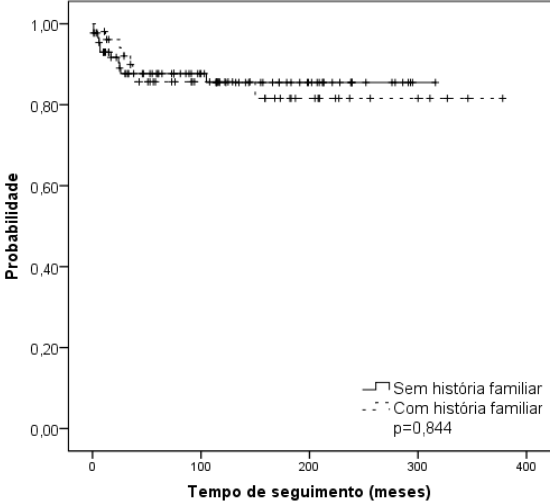
Kruskal-Wallis test was performed for analysis of ages and time to diagnosis and the Log-Rank test was performed to estimate time of follow up.

Ocular extension: IO = intraocular e EO = extraocular.

- (1) Time to diagnosis = period between appearance of first sign or symptom and diagnosis (months).
- (2) Time of follow up = difference between the patient's age on the last check up (if alive; date of death if patient passed away) and the patient's age at diagnosis (months).

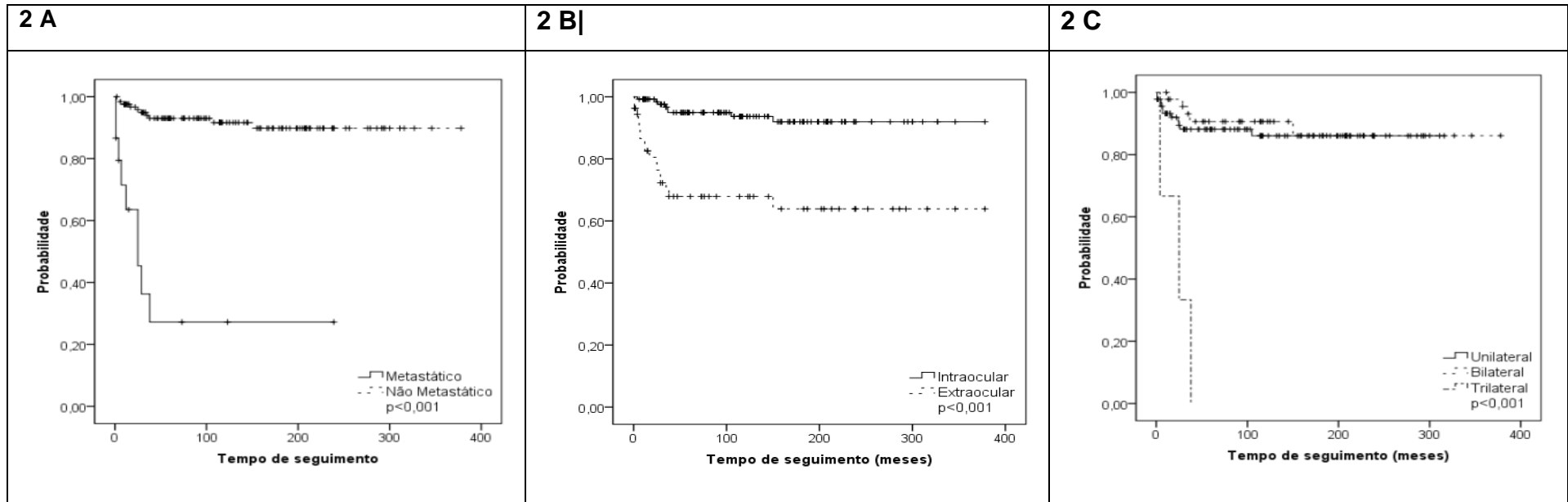


Figure 1. Overall survival of patients with presumed hereditary and non-hereditary Rb.



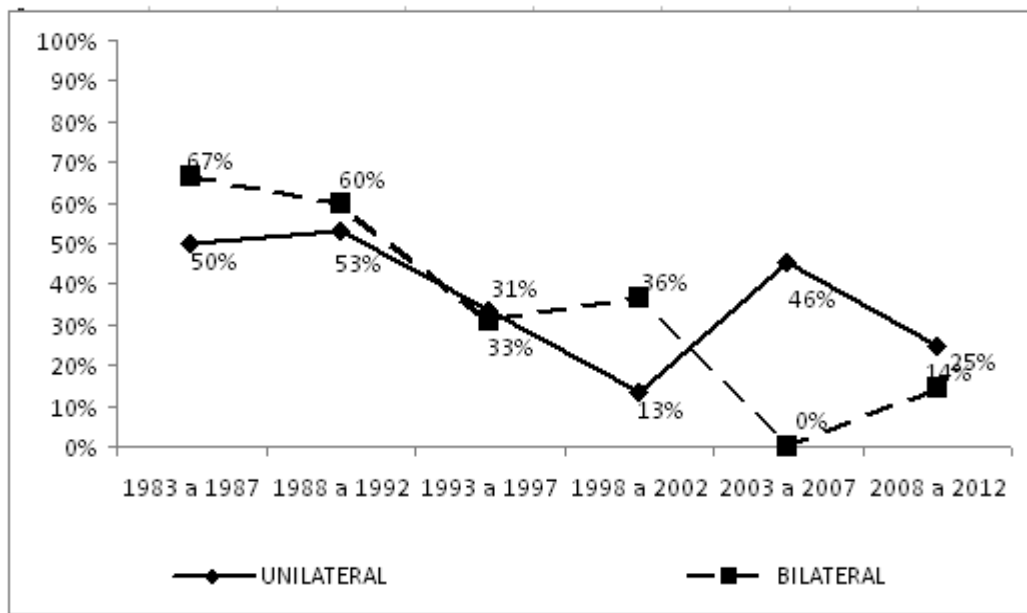
Log-Rank Test was used to estimate time of follow up.

Figure 2. Overall survival (2A, 2B, 2C) of patients diagnosed with Rb divided in subgroups with regards to laterality, ocular extension and systemic dissemination.



Log-Rank Test was used to estimate time of follow up.

**Figure 3. Proportion of cases with extraocular disease at diagnosis in patients with unilateral and bilateral Rb from 1983 to 2012.**



Where both lines meet (between 1993 and 1997), 33% refers to the unilateral cases and 31% refers to the bilateral cases.

**Addendum 1 - Surgical treatments performed in patients with retinoblastoma (Rb). (N = 140 patients).**

Treatments	N	%
Surgery <sup>1</sup>	134	95,7
Enucleation	118	88,1
Exenteration	16	11,9
Surgery in one eye	120	89,6
Surgery in second eye	14	10,4
As first treatment	7	
After relapse of other eye	7	
Surgery alone	57	42,5
Treatments combined with surgery		
Cryotherapy	1	0,7
SChemo <sup>2</sup>	74	55,2
SChemo and external radiotherapy	48	35,8
External radiotherapy	2	1,5

(1) Of all 140 patients, 6 did not undergo surgery.

(2) SChemo = Systemic chemotherapy.

**Addendum 2 - Local treatments performed in patients diagnosed with retinoblastoma (Rb) - (N = 140 patients).**

Treatments	N	%
Cryotherapy <sup>1</sup>	15	10,7
Cryotherapy and surgery	12	
Cryotherapy and thermotherapy	5	
Thermotherapy <sup>2</sup>	10	7,1
Thermotherapy and surgery	7	
Thermotherapy and cryotherapy	5	
External radiotherapy of the orbit <sup>3</sup>	52	37,1
Radiotherapy and surgery	50	
Brachytherapy	4	2,9
Local relapse which required external radiotherapy of the orbit afterwards	2	
	4	2,9
Radiotherapy of metastatic lesions	2	
CNS <sup>4</sup>	2	
CNS and neuro axis		

(1) In one eye N = 10; in both eyes N = 5.

(2) In one eye N = 5; in both eyes N = 5.

(3) In one eye N = 49; in both eyes N = 3.

(4) CNS = Central Nervous System.

**Addendum 3 - Systemic treatments performed in patients with retinoblastoma (Rb).  
(N = 140 patients).**

Treatments	N	%
Systemic Chemotherapy (SChemo)	80	57.1
SChemo and surgery	74	92.5
SChemo, surgery and external radiotherapy	48	60.0
SChemo, surgery, external radiotherapy, cryotherapy and thermotherapy	2	2.5
SChemo, surgery, cryotherapy, and thermotherapy	3	3.7
SChemo, surgery and cryotherapy	2	2.5
SChemo, surgery and thermotherapy	1	1.2
 Bone Marrow Transplant	 2	 1.4
Indication:		
Trilateral Rb	1	
Extraocular unilateral Rb with mets in cervical lymphnode	1	

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Rb é o câncer ocular mais frequente na infância, mas existem poucos dados que descrevam o perfil dos pacientes diagnosticados e tratados no sul do Brasil em um hospital público e terciário do Sul do Brasil.

De acordo com os objetivos propostos é possível afirmar que caracterizamos a série de pacientes com Rb tratados nos Serviços de Genética, Oncologia Pediátrica e Oftalmologia desta Instituição, desde 1983 até 2012 de forma detalhada, mesmo para um estudo retrospectivo. A amostra indicou que a grande maioria dos pacientes atendidos na Instituição no período de estudo foi proveniente do Rio Grande do Sul (95,0%), e como era esperado, observamos resultados similares à literatura nacional e internacional em relação à idade de diagnóstico, lateralidade, extensão de doença e sobrevida.

Os sinais mais frequentes ao diagnóstico foram leucocoria (73,6%) e estrabismo (20,7%), similares ao descrito na literatura (Pizzo PA, Poplack DG, 2006; Shields CL, *et al.*, 2004; Singh AD, *et al.*, 2007). Não identificamos diferença estatisticamente significativa entre a presença de estrabismo ( $p=0,612$ ) ou leucocoria ( $p=0,052$ ) ao diagnóstico e o tempo de diagnóstico superior a seis meses com pior prognóstico (doença extraocular ou metastática) como observado por outros autores (Antoneli CB *et al.*, 2003; Mohammad J, *et al.*, 2011; Rodrigues KES, *et al.*, 2004).

Também verificamos o estadiamento ocular e sistêmico ao diagnóstico, a abordagem terapêutica que foi realizada e desfecho até o momento. Embora a maioria dos pacientes apresentasse doença unilateral ao diagnóstico, a quase totalidade dos pacientes tinha lesões grandes, o que é surpreendente considerando a situação econômica do país estar em crescimento e esses percentuais se assemelharem ao observado em países de baixa renda (Bowman RJ, *et al.*, 2006; Chantada GL, *et al.*, 2011; Chantada GL, Fandino AC, *et al.*, 2013). Identificamos quarenta e seis pacientes (32,9%) apresentavam doença bilateral ao diagnóstico, e entre os tumores bilaterais a maioria (80,4%) era também multifocal, como esperado ( $p=0,015$ ). Os tumores bilaterais foram diagnosticados em pacientes em idade mais precoce do que os unilaterais ( $p<0,001$ ), como é esperado também nestes casos, potencialmente hereditários. Provavelmente o pequeno número de casos trilaterais torna a idade média ao diagnóstico acima do esperado, entretanto a sobrevida curta, com a totalidade de óbitos nos primeiros quatro anos de seguimento já era previsto (Antoneli, CBG, *et al.*, 2007).

Corroborando dados dos tumores ao diagnóstico, o estadiamento ocular mostrou doença localmente avançada em um percentual significativo dos pacientes (Reese V em 76,5%; Internacional D ou E em 78,1%), inclusive com doença metastática presente ao diagnóstico em 10,7% dos casos. Estes percentuais ficaram muito acima do esperado para um estado do Brasil com bons recursos de atendimento à saúde da população. Possíveis explicações para esta observação são: a dificuldade da população e de profissionais de saúde da atenção primária em reconhecer os primeiros sinais e sintomas da doença e dificuldades de acesso a atendimento e diagnóstico especializados em centro de referência (Bowman RJ, *et al.*, 2006; Canturk S, *et al.*, 2010; Chantada GL, Qaddoumi I, *et al.*, 2011; Chantada, GL, Fandiño, AC, *et al.*, 2013).

O diagnóstico em estadiamento avançado que ainda predomina nessa coorte e provavelmente é o principal fator determinante da decisão por cirurgia como principal tratamento (95,7% dos casos) com elevado percentual de exenterações (11,9%). Esses percentuais de estadiamentos avançados são comparáveis aos dos países subdesenvolvidos e pobres, como na África subsaariana (Togo B, *et al.*, 2010; Traore F, *et al.*, 2013) no Sudão (Ali AA, *et al.*, 2011), porém ainda assim obtivemos melhor sobrevida pelo tratamento adjuvante pré e pós operatório que realizamos.

Em países com uma economia rica, o índice de doença extraocular e metastático é muito pequeno. Foi estimado até 95,0% de sobrevida, sendo que a doença metastática está presente ao diagnóstico em menos de 10,0% e mesmo no grupo de pior prognóstico, muitos destes são passíveis de serem resgatados com regimes de QMT mais intensos. Comparativamente, nos países com baixa renda a sobrevida cai para até 30,0% e a doença metastática está presente ao diagnóstico em até 35,0% dos casos. A perda de seguimento e o abandono do tratamento também têm percentuais opostos nesses países, ocorrendo em cerca de 1,0 a 5,0% nos países ricos e em mais de 20,0% nos países mais pobres (Chantada GL, Qaddoumi I, *et al.*, 2011).

A indicação da quimiorredução como forma de aumentar a chance de preservação dos olhos entre os poucos casos com estadiamento inicial foi benéfica, entretanto ainda não visualizamos o impacto na chance de preservação de pelo menos um olho pelo reduzido número de casos no total. A associação da quimioterapia sistêmica foi necessária em 57,1%, dentre esses, 92,5% associado à cirurgia, o que evidencia o predomínio de estadiamento avançados, tanto entre os unilaterais, como nos bilaterais, ao contrário do que ocorre nos grandes Centros (Chantada GL, Luna-Fineman S, *et al.*, 2013).



As indicações de radioterapia externa da órbita são precisas, mas com o acréscimo da quimioterapia sistêmica no nosso meio espera-se que seja substituída, sempre que possível e seguro, principalmente nos casos com critérios para Rb hereditário. Entretanto no tratamento da doença localmente avançada foi necessário em 37,1% do total de pacientes, e dentre essas, em 96,1% dos casos não foi possível evitar a cirurgia em pelo menos um olho, ao contrário do esperado, pelo fato do Brasil estar no grupo dos países com desenvolvimento econômico médio, mas crescente (Chantada GL, Qaddoumi I, *et al.*, 2011).

Poucos Centros no Brasil tem acesso a modalidades terapêuticas como braquiterapia e quimioterapia intra-arterial oftálmica, indicada nos casos em estadios iniciais que permitam a preservação do olho (Abramson DH, *et al.*, 2008; Abramson DH, *et al.*, 2010). Por outro lado, a opção terapêutica de quimioterapia intra-arterial oftálmica, embora não disponível ainda na instituição, seria uma opção em apenas um pequeno percentual dos pacientes desta coorte.

Dentre as opções mais recentes para tratamento de doença de pior prognóstico apenas dois pacientes receberam o tratamento mais intenso que a medicina dispõe, que é o TCTH autólogo, embora um número maior potencialmente fosse candidato (Dunkel IJ, *et al.*, 2000; Wright KD, *et al.*, 2010). Isso pode se dever a uma questão de acesso, uma vez que este procedimento é de alto custo e não está normatizado para esta neoplasia no SUS.

As taxas de sobrevida global (86,4%) e sobrevida observada nos subgrupos não metastático (92,0%) e metastático (40,0%) foram semelhantes àquelas descritas literatura (Chantada GL, Qaddoumi I, *et al.*, 2011), mas às custas da associação de diferentes modalidades de tratamento, sem uma clara sistemática nos primeiros 15 anos deste estudo mas com a implementação de protocolos cooperativos nacionais e internacionais estabelecendo uma diretriz terapêutica na última década. (Protocolo Brasileiro de Retinoblastoma 2009)

Os pacientes com doença extraocular apresentaram sobrevida global inferior aos pacientes com doença intraocular, uma característica tipicamente observada em países subdesenvolvidos (Chantada GL, Qaddoumi I, *et al.*, 2011). No entanto, os pacientes com doença unilateral apresentaram sobrevida inferior ao esperado, quando comparados aos pacientes com doença bilateral ou trilateral, o que pode se dever ao alto percentual de casos unilaterais diagnosticados em estadios muito avançados.

Verificamos e caracterizamos a presença de achados extraoculares e história familiar de neoplasia nesta série de pacientes. Houve uma redução na proporção de casos com doença extraocular em relação ao total de diagnósticos ao longo do estudo, mas ainda há atraso diagnóstico de forma a termos um número de casos com doença extraocular muito acima do esperado para a posição econômica do nosso país. Embora apenas 16,4% dos pacientes relatasse história familiar positiva para câncer, 43,5% destes tinham história familiar de Rb, o que é acima do esperado de 30% no grupo de Rb hereditário (INCA, 2012; Kleinerman RA, *et al.*, 2005; Giacomazzi J, *et al.*, 2013).

Caracterizamos os desfechos observados em pacientes com e sem fenótipo de Rb hereditário. Embora prevalentes, os achados sugestivos de Rb hereditário não se traduziram em condutas específicas e uniformes conforme preconizado para pacientes nesse grupo. Apenas uma parcela dos pacientes com suspeita de Rb hereditário foi encaminhada para teste genético de mutações no gene *RB1* e vários pacientes com história fortemente sugestiva de Rb hereditário foram submetidos a tratamento radioterápico. Novamente, estes dados podem se dever a dificuldades de acesso (por exemplo: teste genético), mas também falha no reconhecimento dos critérios de Rb hereditário. É importante ressaltar que o teste genético não é oferecido a pacientes do SUS e somente é realizado mediante participação em projetos de pesquisa em um centro no Brasil, o Instituto Nacional de Câncer. Contribuindo para a dificuldade de acesso, o exame genético para os casos suspeitos de Rb hereditário não é oferecido por nenhum laboratório comercial para realização no Brasil.

Considerando toda a amostra, 37,1% dos pacientes apresentavam pelo menos um critério para Rb hereditário, o que está de acordo com a média descrita na literatura de 40% (Aerts I, *et al.*, 2006; Kleinerman RA, *et al.*, 2005; Lindor NM, *et al.*, 2008; Lohmann, DR, Gallie BL, 2013). É possível que esta proporção seja ainda maior, se considerarmos que na nossa série não foi possível identificar os casos de tumores unilaterais multifocais. Esse percentual de casos potencialmente hereditários pode ser explicado pelo fato da Instituição de referência ser um hospital terciário que aloja um dos serviços mais antigos de genética médica do país. No entanto, apenas 48,0% dos pacientes com critério sugestivo de Rb foram recrutados a partir do serviço de genética, o que reforça a importância de que todos profissionais de saúde envolvidos com o cuidado de pacientes com retinoblastoma estejam atentos para os sinais da forma hereditária, sabendo reconhece-la e encaminhar adequadamente os pacientes e famílias para avaliação.

Conforme esperado, os pacientes com critérios para Rb hereditário apresentaram sintomatologia e foram diagnosticados em idade mais precoce, o que é esperado pela presença de uma mutação no gene Rb desde o nascimento e tempo de carcinogênese mais curto nos casos hereditários, mas também pode se dever em parte a maior vigilância pela história familiar de câncer e/ou Rb em muitos destes pacientes. Provavelmente pela intervenção terapêutica adequada não houve diferença nas curvas de sobrevida entre o subgrupo hereditário e não hereditário ( $p=0,844$ ).

Apesar de ser o tumor ocular mais frequente na infância, ainda há atraso diagnóstico de forma a termos um número de casos com doença extraocular muito acima do esperado para a posição econômica do nosso país. Primeiramente é essencial que haja uma conscientização pública e que os pediatras que atendem em serviços de atenção primária à saúde sejam treinados para suspeitar desta neoplasia e, na presença dos primeiros sinais e sintomas suspeitos de tumor ocular, que o paciente seja encaminhado rapidamente ao oftalmologista. Mesmo diante da normalidade clínica há a recomendação da Sociedade Brasileira de Oftalmologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria que as crianças realizem avaliações oftalmológicas periódicas nos primeiros anos de vida da criança. Em segundo lugar, deve haver a intercomunicação dentro e entre a rede primária e os hospitais, e assim o acesso de pacientes à rede terciária de atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) será facilitado, impulsionando positivamente o diagnóstico do Rb em estadio inicial e o encaminhamento a um Centro de Referência em Oftalmologia e Oncologia Pediátrica para tratamento multiprofissional, com consequente aumento da sobrevida dos pacientes com Rb, maior índice de preservação do olho e da visão e menor toxicidade e efeitos tardios do tratamento.

Conclui-se ressaltando que o diagnóstico precoce do Rb é o principal desafio para oferecermos uma chance de cura semelhante ao alcançado nos países desenvolvidos. Há necessidade de investimentos que permitam novas estratégias institucionais para melhorarmos futuramente a sobrevida de novos pacientes com Rb.

## **7. ANEXOS**

### **7.1. ANEXO 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS CRIADO PELOS**

#### **PESQUISADORES**

#### **ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM RETINOBLASTOMA ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE/RS.**

**NOME COMPLETO =**

**PRONTUÁRIO NO HCPA =**

**NATURALIDADE = cidade e estado (informar se for fora do Brasil)**

**CEP NATURALIDADE =**

**PROCEDÊNCIA = cidade e estado (informar se for fora do Brasil)**

**CEP PROCEDÊNCIA =**

**DATA DE NASCIMENTO =**

**SEXO =**

- (1) masculino,**
- (2) feminino**

#### **NÚMERO DE FAMÍLIAS**

**GRAU PARENTESCO =**

- (1) paciente,**
- (2) pai,**
- (3) mãe,**
- (4) irmão(s)**

**LATERALIDADE =**

- (1) unilateral,**
- (2) bilateral,**
- (3) trilateral**

**OLHO ENVOLVIDO =**

- (1) direito**
- (2) esquerdo**
- (3) ambos**
- (4) direito + pineal**
- (5) esquerdo + pineal**
- (6) ambos + pineal**

**HISTÓRIA FAMILIAR DE ALTERAÇÃO DE VISÃO =**

- (1) sim,
- (2) não,
- (999) (não informado)

**GRAU FAMILIAR, TIPO DE ALTERAÇÃO DE VISÃO = descrever**

- (0) não se aplica
- (1) 1º grau (mat)
- (2) 2º grau (mat)
- (3) 1º grau (pat)
- (4) 2º grau (pat)
- (5) 3º grau ou + (mat ou Pat)

**DATA DE NASCIMENTO =****DATA DAS PRIMEIRAS QUEIXAS E DO DIAGNÓSTICO =**

- dd/mm/aaaa,
- em meses de idade,
- (999) (não informado)

**IDADE DAS PRIMEIRAS QUEIXAS =**

- (1) descrever
- (2) descrever
- (3) descrever

**IDADE AO DIAGNOSTICO OFTALMOLOGICO =**

- em meses de idade,
- (999) (não informado)

**FOCO =**

- (1) unifocal,
- (2) multifocal

**OLHO DIREITO =**

- (1) intra-ocular,
- (2) extra-ocular
- (3) não envolvido

**OLHO ESQUERDO =**

- (1) intra-ocular,
- (2) extra-ocular
- (3) não envolvido

**REESE OLHO DIREITO**

- (1a)
- (1b)
- (2a)
- (2b)

- (3a)
- (3b)
- (4a)
- (4b)
- (5a)
- (5b)

**REESE OLHO ESQUERDO**

- (1a)
- (1b)
- (2a)
- (2b)
- (3a)
- (3b)
- (4a)
- (4b)
- (5a)
- (5b)

**ESTADIO INTERNACIONAL (ABCDE) OLHO DIREITO**

- (A)
- (B)
- (C)
- (D)
- (E)

**ESTADIO INTERNACIONAL (ABCDE) OLHO ESQUERDO**

- (A)
- (B)
- (C)
- (D)
- (E)

**METÁSTASES =**

- (1) presença, e descrever o sítio
- (2) ausência

**HISTÓRIA FAMILIAR DE NEOPLASIA =**

- (1) presença,
- (2) ausência
- (999) (não informado)

**GRAU FAMILIAR =**

- (0) não se aplica
- (1) 1º grau (mat)
- (2) 2º grau (mat)
- (3) 1º grau (pat)
- (4) 2º grau (pat)
- (5) 3º grau ou + (mat ou Pat)

**TIPO DE NEOPLASIA =** descrever qual o familiar e o tipo de neoplasia

**CIRURGIA =**

(1) sim,

(2) não,

descrever o olho operado e que tipo de cirurgia realizou

**OLHO FEITO A CIRURGIA**

(0) não se aplica

(1) od

(2) Oe

(3) ambos

**DATA DA PRIMEIRA CIRURGIA**

dia/mês/ano completo

(0) não se aplica

(999) não informado

**DATA DA SEGUNDA CIRURGIA**

dia/mês/ano completo

(0) não se aplica

(999) não informado

**CRIOTERAPIA =**

(1) sim,

(2) não,

descrever o olho tratado

**CRIOTERAPIA =**

(1) sim,

(2) não,

descrever o olho tratado

**OLHO FEITO CRIOTERAPIA**

(1) od

(2) oe

(3) ambos

**TERMOTERAPIA =**

(1) sim,

(2) não,

descrever o olho tratado

**OLHO FEITO TERMOTERAPIA**

(1) od

(2) oe

(3) ambos

**RADIOTERAPIA EXTERNA DA ÓRBITA E/OU BRAQUITERAPIA =**

(1) sim,  
(2) não,  
descrever o olho irradiado

**OLHO FEITO RADIOTERAPIA**

(1) od  
(2) oe  
(3)ambos

**QUIMIOTERAPIA SISTÊMICA E/OU TMO AUTÓLOGO =**

(1) sim, se TMO descrever data, descrever qual dos dois ou se ambos  
(2) não

**STATUAL ATUAL =**

(1) vivo,  
(2) óbito  
(999) (não informado)

**DATA DO ÓBITO = dd/mm/aaaa, (999) (não informado)**

**RECIDIVA DO RETINOBLASTOMA =**

(1) sim,  
(2) não  
(999) (não informado)

**DATA DA RECIDIVA DO RETINOBLASTOMA = dd/mm/aaaa,  
(999) (não informado)**

**SEGUNDA NEOPLASIA =**

(1) presença,  
(2) ausência

**TIPO DE SEGUNDA NEOPLASIA = descrever**

(0) não se aplica

**ANO SEGUNDA NEOPLASIA = descrever**

(0) não se aplica

**TERCEIRA NEOPLASIA =**

(1) presença,  
(2) ausência

**TIPO TERCEIRA NEOPLASIA = descrever**

(0) não se aplica

**ANO SEGUNDA NEOPLASIA = descrever**

(0) não se aplica



**STATUS ATUAL**

- (1) vivo
- (2) óbito

**DATA ULTIMA CONSULTA**

- (0) não se aplica
- (999) não informado

**STATUS ULTIMA CONSULTA**

- (1) assintomático
- (2) sintomático
- (999) (não informado)
- (0) não se aplica

**DATA ÓBITO**

- (0) não se aplica
- (999) não informado

**NÚMERO DO AP =**

- (1) sim, resultado, dd/mm/aaaa
- (2) não
- (999) (não informado)

**CARIÓTIPO =**

- (1) sim, resultado, dd/mm/aaaa
- (2) não
- (999) (não informado)

**EXAME MOLECULAR =**

- (1) sim, resultado, dd/mm/aaaa
- (2) não
- (999) (não informado)

**ENVIADO AO INCA =**

- (1) sim, resultado, dd/mm/aaaa
- (2) não
- (999) (não informado)

**BRAQUITERAPIA**

- (1) sim
- (2) não

**OLHO BRAQUITERAPIA**

- (0) não se aplica
- (1) od
- (2) Oe
- (3) ambos

**RADIOTERAPIA EM SNC**

- (1) sim
- (2) não

**RADIOTERAPIA EM NEURO-EIXO**

- (1) sim
- (2) não

**TRATAMENTO COM TMO**

- (1) sim
  - (2) não
- Data dd/mm/aaaa

**METÁSTASE EM SNC**

- (1) sim
- (2) não

**METASTASE EM NEURO-EIXO**

- (1) sim
- (2) não

**METASTASE EM LCR**

- (1) sim
- (2) não

**METÁSTASE EM OSSO**

- (1) sim
- (2) não

**METASTASE NA ÓRBITA DIREITA**

- (1) sim
- (2) não

**METASTASE NA ÓRBITA ESQUERDA**

- (1) sim
- (2) não

**METASTASE EM FÍGADO****(1) sim****(2) não****METASTASE EM MEDULA ÓSSEA****(1) sim****(2) não****METASTASE EM REGIÃO CERVICAL****(1) sim****(2) não****OBSERVAÇÕES = descrever**