



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS

STEFANY SANTANA RODRIGUES

**PATOGÊNESE E PRINCIPAIS AVANÇOS DE DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO PARA O RETINOBLASTOMA**

RECIFE
2023

STEFANY SANTANA RODRIGUES

**PATOGÊNESE E PRINCIPAIS AVANÇOS DE DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO PARA O RETINOBLASTOMA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Carina Scanoni Maia

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenório

RECIFE
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Rodrigues, Stefany Santana.

Patogênese e principais avanços de diagnóstico e tratamento para o retinoblastoma: uma revisão de literatura / Stefany Santana Rodrigues. - Recife, 2023.

60 p. : il., tab.

Orientador(a): Carina Scanoni Maia

Coorientador(a): Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenório

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Tumor. 2. Retina. 3. Leucocoria. 4. RB1. 5. Infância. I. Maia, Carina Scanoni. (Orientação). II. Tenório, Fernanda das Chagas Angelo Mendes. (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

STEFANY SANTANA RODRIGUES

**PATOGÊNESE E PRINCIPAIS AVANÇOS DE DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO PARA O RETINOBLASTOMA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como pré-
requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 28/04/2023

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof.^a Dr.^a Carina Scanoni Maia
UFPE/Departamento de Histologia e Embriologia

Prof.^a Dr.^a Juliana Pinto de Medeiros
UFPE/Departamento de Histologia e Embriologia

Prof. Dr. Bruno Mendes Tenório
UFPE/Departamento de Histologia e Embriologia

Dedico este trabalho aos meus pais,
que nunca mediram esforços para que
eu conseguisse realizar todos os meus
sonhos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar os agradecimentos deste trabalho expressando minha profunda gratidão àqueles que contribuíram para a realização desta monografia. Cada um de vocês teve um papel fundamental em minha jornada acadêmica, e estou imensamente grata por isso.

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora, Carina Scanoni, que aceitou me conduzir durante todo o processo de elaboração deste trabalho, e assim o fez majestosamente. Seu conhecimento, dedicação e orientação foram fundamentais para o sucesso deste projeto. Agradeço especialmente pela paciência em me ajudar a superar os desafios e dificuldades que surgiram ao longo do caminho.

Não poderia deixar de mencionar e agradecer de todo o meu coração aos meus pais, Janeide e Marcelo, que estiveram sempre ao meu lado, me incentivando e apoiando em todos os momentos. O carinho e o amor imensuráveis de vocês foram imprescindíveis para que eu pudesse chegar onde cheguei. Nunca terei palavras suficientes para descrever o quão grata sou por tê-los como meus pais, e gostaria que soubessem que a minha prioridade em toda a vida será sempre orgulhá-los. Agradeço por cada sacrifício que vocês fizeram ao longo dos anos para me proporcionar uma educação de qualidade e para me incentivar a buscar sempre mais na vida. Vocês são verdadeiros exemplos de amor, dedicação e persistência, e eu me espelho em vocês todos os dias. Eu prometo honrar o legado que vocês deixaram em minha vida, e espero um dia poder retribuir todo o amor e apoio que recebi de vocês ao longo de minha jornada. Obrigada por acreditarem em meus sonhos quando nem eu mesma conseguia.

Agradeço também aos melhores amigos que poderia ter encontrado. Se há uma certeza em minha vida, é que o nosso encontro é de almas. Sou grata por me compreenderem tanto, e jamais me negarem apoio, amor e carinho. Vocês são o exemplo perfeito de que a distância não é um obstáculo para a verdadeira amizade. Agradeço por estarem sempre presentes em minha vida e serem meus confidentes, mesmo quando estamos separados por grandes distâncias geográficas. Saibam que me orgulho todos os dias das pessoas que vocês se tornaram, e que tenho pedido todos os dias à meia-noite (vocês sabem do que estou falando) para que sejam muito felizes.

Aos meus amigos do pensionato, que me acolheram e me mostraram que

nossa casa é onde nosso coração se sente em paz, meu muito obrigada. Nunca esquecerei a experiência que cada um de vocês me proporcionou nesse tempo em que moramos juntos. Vocês foram como uma segunda família para mim durante todos esses anos, e eu sou grata por ter encontrado pessoas tão especiais como vocês. As risadas, as conversas, os momentos de apoio e até mesmo as dificuldades que enfrentamos juntos me marcaram para sempre, e levarei cada lembrança comigo por toda a vida. Espero que possamos manter nossa amizade forte e duradoura, mesmo que nossos caminhos sigam por direções diferentes.

Por fim, agradeço a Deus por ter me proporcionado saúde, discernimento e coragem para encarar este desafio.

Eterna gratidão à vida e por viver!

*"Nadie puede pisotear tu libertad
Grita fuerte por si te quieren callar
Nadie puede detenerte
Si tú tienes fé"*

Dulce Maria

RODRIGUES, Stefany Santana. **Patogênese e principais avanços de diagnóstico e tratamento para o retinoblastoma**. 2023. 60. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

O retinoblastoma é um tipo raro e maligno de tumor ocular que se manifesta nos primeiros 5 anos de vida, sendo o tumor intraocular mais comum na infância. A causa dessa doença está relacionada a uma mutação nos dois alelos do gene supressor de tumor RB1 e representa cerca de 3% dos cânceres infantis, com uma incidência global de 1 caso entre 16.000 a 18.000 nascidos vivos. O tumor pode surgir em apenas um dos olhos ou em ambos, apresentando um ou múltiplos focos, e pode ser hereditário ou idiopático. O principal sinal clínico é a leucocoria, mas outros sintomas, como estrabismo, dificuldade visual, embaçamento da visão, conjuntivite e sensibilidade exagerada à luz, também podem estar presentes. O diagnóstico precoce é essencial para prevenir a cegueira infantil e para a cura da doença. O exame inicial para o diagnóstico é a oftalmoscopia direta, conhecido como Teste do Reflexo Vermelho ou Teste do Olhinho, e outros exames complementares, como a ultrassonografia ocular, ressonância magnética, tomografia computadorizada e de coerência óptica, também podem ser solicitados. Quando diagnosticado precocemente, o retinoblastoma responde bem ao tratamento, que é individualizado para cada paciente e pode incluir quimioterapia, radioterapia, terapias focais ou a combinação dessas modalidades. Sendo assim, faz-se mister pesquisar os principais avanços tecnológicos quanto ao diagnóstico e tratamento para o referido tumor. Para isso, foi realizada uma revisão descritiva da literatura priorizando artigos publicados entre 2013 e 2023, que apresentassem informações relevantes para o trabalho em questão. Artigos que não atenderam aos critérios estabelecidos, tais como falta de informações necessárias, falta de relação com o tema em questão ou presença de informações incompletas ou duplicadas, foram excluídos da análise. No total, foram utilizados 78 artigos para a realização do presente trabalho. A revisão enfatiza a importância de se compreender a necessidade de uma equipe multiprofissional e da atualização contínua sobre o conhecimento, manejo e avanços no diagnóstico e tratamento do retinoblastoma, devido ao seu início silencioso, caráter progressivo e consequências físicas para o paciente, bem como as psicológicas para os cuidadores. Demonstra ainda que, apesar de alguns avanços recentes no diagnóstico e tratamento desse tipo de câncer, quase tudo o que é realizado atualmente nos maiores centros especializados, foi descrito há 25 ou 30 anos. Isso pode decorrer devido à raridade da doença e à eficácia dos métodos já utilizados. Com isso, pesquisas devem continuar no intuito de identificar de maneira mais precoce o câncer, bem como baratear os custos, para que as taxas de sobrevida dos pacientes em países subdesenvolvidos aumentem, melhorando assim o prognóstico e a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Tumor. Retina. Leucocoria. RB1. Infância.

RODRIGUES, Stefany Santana. **Pathogenesis and key advances in diagnosis and treatment for retinoblastoma**. 2023. 60. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Retinoblastoma is a rare and malignant type of ocular tumor that usually manifests in the first 5 years of life, being the most common intraocular tumor in childhood. The disease is caused by a mutation in both alleles of the RB1 tumor suppressor gene and accounts for approximately 3% of childhood cancers, with a global incidence of one case among 16,000 to 18,000 live births. The tumor can emerge in one or both eyes, with single or multiple foci, and can be either hereditary or idiopathic. The main clinical sign is leukocoria, but other symptoms such as strabismus, visual difficulty, blurred vision, conjunctivitis, and sensitivity to light may also be present. Early detection is crucial to prevent childhood blindness and treat the disease. The Red Reflex Test or Baby Eye Test is the initial examination used to diagnose the disease, and additional diagnostic tools such as ocular ultrasound, magnetic resonance imaging, computed tomography, and optical coherence may also be used. When diagnosed early, retinoblastoma responds well to treatment, which is individualized for each patient and may include chemotherapy, radiotherapy, focal therapies, or a combination of these modalities. Therefore, it is necessary to research the main technological advances in diagnosis and treatment for this tumor. For this purpose, an integrative literature review was conducted prioritizing articles published between 2013 and 2023 that presented relevant information for the work in question. Articles that did not meet the established criteria, such as lack of necessary information, lack of relation to the subject matter, or presence of incomplete or duplicate information, were excluded from the analysis. In total, 78 articles were used for the accomplishment of the present study. The review emphasizes the importance of understanding the need for a multidisciplinary team and continuous updating on knowledge, management, and advances in the diagnosis and treatment of retinoblastoma, due to its silent onset, progressive nature, and physical consequences for the patient, as well as psychological consequences for caregivers. It also demonstrates that despite some recent advances in the diagnosis and treatment of this type of cancer, almost everything currently performed in the largest specialized centers was described 25 or 30 years ago. This may be due to the rarity of the disease and the effectiveness of the methods already used. Therefore, research must continue in order to identify cancer earlier and reduce costs, so that survival rates of patients in underdeveloped countries increase, thus improving the prognosis and quality of life of the patient.

Keywords: Tumor. Retina. Leukocoria. RB1. Childhood.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação anatômica do olho humano normal e com o desenvolvimento do retinoblastoma.	25
Figura 2 – Origens genéticas do retinoblastoma.	26
Figura 3 – Rosetas de Flexner-Wintersteiner e de Homer Wright.	27
Figura 4 – Sinais clínicos do retinoblastoma.	28
Figura 5 – Retinoblastoma visto por oftalmoscopia, tomografia computadorizada e por ultrassonografia B-Scan, respectivamente.	32
Figura 6 – Imagem de RM mostrando retinoblastoma unilateral.	34
Figura 7 – Diferentes grupos da Classificação Internacional de Retinoblastoma.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos principais artigos selecionados e analisados sobre os métodos terapêuticos para o retinoblastoma.	18
Tabela 2 – Sinais e sintomas apresentados nos pacientes com retinoblastoma (n= 1265).	29
Tabela 3 – Classificação Internacional de Retinoblastoma.	37
Tabela 4 – Terapias indicadas para o tratamento do retinoblastoma de acordo com os grupos da ICRB.	41
Tabela 5 – Expressão de resultados obtidos (regressão completa do tumor) no tratamento com a termoterapia transpupilar no retinoblastoma.	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Commission on Cancer</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
CDKs	Quinases dependentes de ciclina
CRS	<i>Canadian Retinoblastoma Society</i>
E2F	<i>Elongation factor 2</i>
EBRT	Radioterapia por feixe externo
IAC	Quimioterapia intra-arterial
IVC	Quimioterapia intravítrea
ICRB	<i>The International Classification of Retinoblastoma</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MH	Cloridrato de Melfalano
PGFM	<i>Propylene Glycol-free Melphalan</i>
MYCN	Proto-oncogene da família MYC
pRB	Proteína do Retinoblastoma
RB	Retinoblastoma
RB1	Gene retinoblastoma 1
RM	Ressonância Magnética
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
TC	Tomografia computadorizada
TRV	Teste do Reflexo Vermelho
TTT	Termoterapia transpupilar
UBM	Biomicroscopia por ultrassom
VEC	vincristina-etoposídeo-carboplatina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVOS GERAIS	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	METODOLOGIA	17
3.1	TIPO DE ESTUDO	17
3.2	COLETA E SELEÇÃO DE DADOS	17
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
4.1	RETINOBLASTOMA	21
4.1.1	Histórico e Epidemiologia do Retinoblastoma	22
4.2	GENÉTICA DO RETINOBLASTOMA	23
4.2.1	Teoria Dos Dois Impactos e Desenvolvimento Tumoral	24
4.3	HISTOPATOLOGIA DO RETINOBLASTOMA	27
4.4	ASPECTOS CLÍNICOS DO RETINOBLASTOMA	28
4.5	DIAGNÓSTICO DO RETINOBLASTOMA	30
4.5.1	Exames de Imagem	31
4.5.1.1	Oftalmoscopia	31
4.5.1.2	Ultrassom	32
4.5.1.3	Ressonância magnética (RM)	33
4.5.1.4	Tomografia de coerência óptica (OCT)	34
4.5.1.5	Cintilografia óssea	36
4.5.2	Níveis de Estadiamento do Retinoblastoma	36
4.5.3	Gerenciamento do Retinoblastoma	39
4.6	TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA	40
4.6.1	Terapias Focais	41
4.6.1.1	Crioterapia	41
4.6.1.2	Fotocoagulação a laser	42
4.6.1.3	Termoterapia	43
4.6.1.4	Braquiterapia por placa	44
4.6.2	Terapias Sistêmicas	45
4.6.2.1	Quimioterapia intravenosa (IVC)	46
4.6.2.2	Quimioterapia intra-arterial (IAC)	47

4.6.2.3	Quimioterapia intravítrea	48
4.6.3	Terapias Locais	49
4.6.3.1	Radioterapia por feixe externo (EBRT)	49
4.6.3.2	Enucleação	49
4.7	IMPACTO SOCIAL E PSICOLÓGICO	50
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	52
6	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

O retinoblastoma (RB) é um tumor intraocular maligno que se apresenta como sendo o mais comum da infância e corresponde a 2,5 a 4% de todas as neoplasias pediátricas, sendo que dois terços dos casos são diagnosticados antes dos 2 anos de idade e 95% antes dos 5 anos. A idade de apresentação se correlaciona com a lateralidade, ou seja, se atinge os dois olhos ou apenas um, e o atraso no diagnóstico (INCA, 2022). O desenvolvimento do tumor ocorre a partir da perda bialélica da função do gene RB1 da retina, especificamente no cromossomo 13q14; essa perda é germinativa e somática para pacientes com doença bilateral e somática em pacientes com doença unilateral (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2015).

As taxas de incidência variam de 10 a 12 casos/milhão entre crianças de zero a quatro anos, em todo o mundo, podendo ser responsável por 3% dos tumores pediátricos, nos países desenvolvidos, e por 15% dos tumores da infância, em países emergentes, estando assim relacionado com o desenvolvimento econômico, onde não hereditário que tem maior incidência entre as populações menos desenvolvidas, o que sugere uma associação com baixa condição socioeconômica (FELICIANO et al., 2019).

A leucocoria (reflexo anormal da pupila à luz), também chamada de reflexo do olho de gato, é o sinal mais frequente do retinoblastoma, logo seguido do aparecimento de estrabismo. Outros sinais que costumam aparecer são a fotofobia, que é a sensibilidade exagerada à luz, dificuldade visual e proptose, que é a protrusão anormal do globo ocular, fazendo com que ele dilate para fora da cavidade ocular (INCA, 2022). O paciente que apresenta leucocoria ainda precisa fazer o diagnóstico diferencial para que se descarte a hipótese de outras patologias que afetam o globo ocular, dentre elas o vítreo primário hiperplásico persistente, doença de Coats, fibrodisplasia retrolental, catarata congênita, toxocaríase e toxoplasmose (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2015).

O principal exame para descartar ou confirmar a suspeita de retinoblastoma é a visualização direta do tumor por meio de uma oftalmoscopia, também chamada de Teste do Reflexo Vermelho (TRV) ou Teste do Olhinho. Este exame consiste na visualização do fundo do olho do paciente, e, com isso, a visualização do possível tumor. Caso seja identificada alguma alteração, também são feitos exames complementares que fornecem evidências diagnósticas adicionais para o

retinoblastoma, como a ultrassonografia do globo ocular (que auxilia na detecção de achados consistentes do tumor calcificado), ressonância magnética das órbitas oculares ou tomografia computadorizada (para visualização de pequenas lesões na retina) que com o passar dos anos tem sido substituída pela tomografia de coerência óptica, pois esta não faz uso de radiação (GOMBOS, 2012).

Acerca do tratamento para o retinoblastoma, os métodos terapêuticos são divididos em focais, locais e métodos sistêmicos. Normalmente os métodos focais são associados aos métodos sistêmicos, exceto se o tumor for classificado como de baixo risco (ACS, 2018). Foi demonstrado que o retinoblastoma nos estágios iniciais responde melhor à quimioterapia, enquanto é menos bem sucedido em tumores mais avançados. Os centros especializados utilizam da técnica de quimiorredução, que consiste em utilizar das propriedades quimioterápicas para reduzir o tamanho do tumor ocular, e então utilizar de terapias focais para que o controle tumoral seja feito por completo (SHIELDS et al., 1996; SHAH et al., 2013). Os tumores que não respondem à quimioterapia ou apresentam características de alto risco são principalmente com enucleação, que é retirada do globo ocular (GOMBOS, 2012).

O sucesso do tratamento do retinoblastoma depende da habilidade dos pais e do pediatra em detectar a doença quando ela ainda é intraocular (taxa de até 90% de sobrevida em cinco anos), encaminhando-a precocemente ao oftalmologista para a realização de um exame de fundo de olho e ao oncologista pediátrico para tratamento adequado ao estágio da doença, a fim de preservar não só a vida da criança como também a funcionalidade do olho acometido (RODRIGUES et al., 2004; DIMARAS et al., 2015).

Em virtude da raridade da doença e da importância que o diagnóstico precoce para esta, já que o retinoblastoma responde bem ao tratamento, que é individualizado para cada paciente e pode incluir quimioterapia, radioterapia, terapias focais ou a combinação dessas modalidades, faz-se mister, assim, de uma revisão que destaca as publicações mais recentes, com ênfase também nas formas de diagnóstico e tratamento mais avançados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão descritiva de literatura, abordando as principais etiologias, a epidemiologia e as formas de diagnóstico juntamente com os avanços nas formas terapêuticas para o retinoblastoma em crianças.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Dissertar acerca da formação do retinoblastoma, englobando as etiologias envolvidas e os seus níveis de estadiamento;
- Fazer uma abordagem histórica e epidemiológica do retinoblastoma no Brasil e no mundo;
- Descrever a patogênese e a genética do retinoblastoma, relatando seus sinais clínicos;
- Analisar os principais métodos de diagnóstico do retinoblastoma, incluindo exames clínicos e exames de imagem.
- Detalhar os diferentes tratamentos e terapias utilizados para o retinoblastoma, avaliando sua eficácia e segurança.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo é uma revisão descritiva de literatura. Segundo Ercole et al., (2014), a revisão de literatura se trata de um método criterioso e de natureza ampla, que visa identificar o conhecimento produzido sobre determinado tema e sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente, sem que haja a coleta e/ou análise de quaisquer dados primários. Além disso, fornece informações suficientes sobre o tema pesquisado, direcionando para a definição de conceitos, resultando em contribuições significativas, pois cria um ponto de partida sólido para todos os outros membros da comunidade acadêmica interessados em um determinado tópico (PARÉ et al., 2015).

3.2 COLETA E SELEÇÃO DE DADOS

A coleta bibliográfica foi conduzida entre os meses de fevereiro e março de 2023 nas seguintes bases de dados: ScienceDirect (Elsevier), Scielo, Scopus (Elsevier) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), nos portais Periódicos CAPES e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e na biblioteca PubMed (National Library of Medicine). Foram utilizados descritores adequados ao tema e pesquisas foram realizadas nos idiomas português, inglês e espanhol: "retinoblastoma"; "gene RB1"; "leucocoria" e "neoplasias oculares". Com o objetivo de melhorar a sensibilidade da busca, foram adicionados sinônimos, indexações e termos relacionados ao tema, incluindo suas variações e derivações. Dentre os artigos encontrados, foram incluídos tanto os em língua portuguesa, quanto em língua inglesa e espanhola, que foram publicados no período correspondente aos anos de 2013 a 2023. Em alguns casos pontuais foi necessário utilizar referências bibliográficas mais antigas. Foram excluídos os artigos que não apresentaram as informações necessárias para realização do trabalho ou que não se relacionem ao tema. Também foram excluídos artigos que apresentam informações incompletas ou duplicadas. No total, foram utilizados 78 artigos para a realização do presente trabalho. A (Tabela 1) apresenta os principais artigos utilizados para demonstrar a eficácia dos métodos terapêuticos utilizados atualmente para o retinoblastoma.

Tabela 1 – Distribuição dos principais artigos selecionados e analisados sobre os métodos terapêuticos para o retinoblastoma.

Artigo	Objetivo	Participantes	Resultados e conclusão
<p>1. Fabian et al. (2017) Primary intravenous chemotherapy for group D retinoblastoma: a 13-year retrospective analysis</p>	<p>Relatar a experiência de 13 anos com o uso de IVC primária para o tratamento de retinoblastoma do grupo D.</p>	<p>Análise retrospectiva de 64 olhos do grupo D (52 pacientes) tratados com IVC primária, de 2002 a 2014.</p>	<p>A IVC primária para olhos do grupo D, com tratamentos adjuvantes conforme necessário, foi considerada uma abordagem segura e eficiente, alcançando uma taxa de preservação ocular de 63%, sem disseminação metastática do retinoblastoma intraocular e sem óbitos.</p>
<p>2. Khaqan et al. (2021) Outcomes of intravitreal melphalan for vitreous seedings in retinoblastoma resistant to systemic chemotherapy.</p>	<p>Determinar a eficácia da injeção intravítrea de melfalano para sementes vítreas resistentes à quimioterapia sistêmica.</p>	<p>Foram incluídos 105 olhos de 105 pacientes com retinoblastoma e presença de sementes vítreas persistentes ou recorrentes.</p>	<p>Vinte e cinco (23,8%) dos 105 olhos apresentaram regressão completa das sementes vítreas com uma única injeção intravítrea de melfalano após um mês. Trinta e um (29,5%) olhos precisaram de mais 3 injeções intravítreas para regressão completa, enquanto trinta e quatro (32,4%) olhos precisaram de mais 6 injeções intravítreas para regressão completa. Quinze (14,3%) olhos não apresentaram regressão das sementes vítreas mesmo após 6 injeções intravítreas e foram programados para quimioterapia de segunda linha. Com isso, concluiu-se que a injeção intravítrea de melfalano apresenta resultados promissores no tratamento de sementes vítreas em retinoblastoma resistentes à quimioterapia sistêmica.</p>
<p>3. Kim et al. (2017) Treatment Outcomes of Focal Laser Consolidation during Chemoreduction for Group B Retinoblastoma.</p>	<p>Avaliar os resultados do tratamento ocular de consolidação com laser focal durante a quimiorredução sistêmica para tumores do grupo B no fundo posterior.</p>	<p>Pacientes com retinoblastoma do grupo B com pelo menos 1 tumor no fundo posterior.</p>	<p>O sucesso geral no tratamento de tumores do grupo B com quimioterapia e laser foi muito favorável, considerando o tamanho da cicatriz e as taxas de preservação do globo ocular, com diminuição de aproximadamente 34% do tamanho do tumor em relação ao tumor inicial, com reduções maiores sendo observadas quando a quimioterapia precedia o tratamento com laser e quando o tamanho do tumor no diagnóstico era maior que 4,5 mm.</p>

Artigo	Objetivo	Participantes	Resultados e conclusão
<p>4. Ramirez-Patiño et al. (2019) Braquiterapia ocular en el tratamiento del retinoblastoma. Experiencia en el Hospital Infantil de México.</p>	<p>Descrever os resultados do tratamento com braquiterapia ocular em olhos únicos em pacientes com retinoblastoma bilateral, bem como as complicações do seu uso como tratamento primário ou secundário.</p>	<p>Foram incluídos um total de sete pacientes, dois pacientes eram do sexo feminino e cinco do sexo masculino. Dois pacientes tinham retinoblastoma hereditário e seis eram bilaterais.</p>	<p>O sucesso do tratamento foi alcançado em cinco dos sete pacientes. Dois pacientes foram enucleados apesar do tratamento com braquiterapia devido à falha no controle da neoplasia. Um dos pacientes faleceu devido a uma neoplasia secundária. Com isso, concluiu-se que o tratamento com braquiterapia ocular em um hospital de terceiro nível oferece possibilidades de preservação ocular em pacientes com retinoblastoma bilateral e tratamento oncológico máximo.</p>
<p>5. Shields et al. (1999) Thermotherapy for Retinoblastoma.</p>	<p>Avaliar os resultados da termoterapia para o retinoblastoma.</p>	<p>188 retinoblastomas em 80 olhos de 58 pacientes os quais foram tratados com termoterapia.</p>	<p>Dos 188 retinoblastomas tratados com termoterapia, a base média do tumor foi de 3,0 mm e a espessura do tumor foi de 2,0 mm. Regressão tumoral completa foi alcançada em 161 tumores (85,6%), e 27 tumores (14,4%) desenvolveram recorrência, concluindo, então, que o tratamento forneceu controle satisfatório para os retinoblastomas selecionados, com 86% dos tumores demonstrando regressão duradoura. Tumores com base de medida igual ou superior a 3,0 mm no momento da termoterapia requerem tratamento mais intenso do que tumores menores e estão em maior risco de complicações oculares</p>
<p>6. Yarovoy et al. (2022) Transpupillary Laser Thermotherapy of Retinoblastoma.</p>	<p>Avaliar a eficácia da TTT no tratamento de crianças com retinoblastoma.</p>	<p>177 crianças (224 olhos, 1156 tumores) acometidas por retinoblastoma no período entre 2011 e 2020.</p>	<p>92% dos casos (1064 tumores) alcançaram regressão completa do tumor após TTT. O número médio de sessões de TTT foi de 1,7, com 54% dos casos alcançando regressão completa após 1 sessão e 11% após 2 sessões. Em 7% dos casos, outros métodos de tratamento foram necessários devido à progressão do tumor. 93% dos olhos foram preservados e 7% foram enucleados por motivos como crescimento contínuo do tumor ou descolamento total da retina.</p>

Artigo	Objetivo	Participantes	Resultados e conclusão
<p>7. Zheng et al. (2021) Intra-arterial Chemotherapy as Primary Treatment for Cavitary Retinoblastoma: Excellent Response in Eight Tumors.</p>	<p>Relatar a resposta ao tratamento de tumores de retinoblastoma cavitários à quimioterapia intra-arterial.</p>	<p>Oito tumores em seis olhos de quatro pacientes apresentando retinoblastoma cavitário que foram tratados com quimioterapia intra-arterial.</p>	<p>Foi observada a regressão completa dos oito tumores, além da regressão das sementes vítreas e sub-retinianas em 100% dos casos, sem qualquer perda visual. Não houve recidiva dos tumores, desenvolvimento de metástases ou mortes dos pacientes.</p>
<p>8. Zhou et al. (2022) Eye-Preserving Therapies for Advanced Retinoblastoma: A Multicenter Cohort of 1678 Patients in China.</p>	<p>Estimar o impacto das terapias que preservam o olho para o prognóstico de longo prazo de pacientes com retinoblastoma avançado, em relação à sobrevivência geral e à preservação ocular.</p>	<p>1678 pacientes diagnosticados com retinoblastoma do grupo D ou E entre janeiro de 2006 e maio de 2016.</p>	<p>Pacientes com doença bilateral cujo pior olho foi classificado como grupo E, e que inicialmente foram submetidos a terapias preservadoras do olho apresentaram uma sobrevida geral pior. A escolha do tratamento primário para o retinoblastoma avançado deve ser cuidadosamente ponderada.</p>

Fonte: Autoria própria.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 RETINOBLASTOMA

O Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022) define o retinoblastoma como o primeiro câncer a ser descrito como uma doença genética e o tumor intraocular mais comum da infância, correspondendo a 2,5 a 4% de todas as neoplasias pediátricas. É desencadeado por uma mutação bialélica de perda de função do gene do retinoblastoma (RB1) da retina, mais especificamente no cromossomo 13q14.

De acordo com o Rodriguez-Galindo (2015), o retinoblastoma pode apresentar-se em duas formas clínicas distintas: a bilateral e a unilateral. A forma bilateral, também conhecida como multifocal, é hereditária e correspondente a 25% de todos os casos, caracterizada pela presença de mutações germinativas do gene RB1, que podem ser herdadas de um sobrevivente afetado (25%) ou ser resultado de uma nova mutação germinativa ou somática (75%). Já a unilateral, também conhecida como unifocal, corresponde a 75% de todos os casos, sendo 90% destes com mutações somáticas. Apenas aproximadamente 10% dos casos unilaterais são provenientes de mutações germinativas.

Pacientes portadores de doença bilateral costumam se manifestar em uma idade mais precoce, geralmente antes do primeiro ano de vida, em contraste com pacientes que possuem a doença unilateral, que frequentemente se manifestam no segundo ou terceiro ano de vida (INCA, 2022).

Ao longo da última década, o tratamento do RB tornou-se mais eficaz. No entanto, mesmo com taxas de mortalidade em declínio, aqueles que possuem características patológicas de alto risco ou que têm enucleação (retirada do globo ocular) tardia ainda possuem risco de morte, seja pela cirurgia e/ou metástases (PRAJANTAWANICH et al., 2021). Isso se dá ao fato que o diagnóstico e o tratamento acabam sendo tardios principalmente, em países subdesenvolvidos devido a fatores socioeconômicos e demográficos, o que torna os resultados relativamente desfavoráveis em comparação com os países desenvolvidos (REYNOLDS et al., 2021).

Atualmente, é possível afirmar que em torno de 80% das crianças e adolescentes acometidos pelo referido câncer podem ser curados, desde que sejam diagnosticados precocemente e tratados em centros especializados (INCA, 2022).

O manejo bem-sucedido do retinoblastoma depende da capacidade de detectar a doença enquanto ela ainda está intraocular; o estágio da doença está correlacionado com o atraso no diagnóstico (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2015). Quando diagnosticado precocemente, um olho acometido por retinoblastoma pode ser tratado e curado através de modalidades focais com sucesso, como crioterapia, laserterapia e braquiterapia, isoladamente ou em combinação com quimioterapia convencional (PALAZZI et al., 2013).

Com base nisto, é imprescindível um diagnóstico precoce para o retinoblastoma, sendo ele muito relevante para um bom prognóstico, e, assim, preservar a visão do paciente (PALAZZI et al., 2013).

4.1.1 Histórico e Epidemiologia do Retinoblastoma

O retinoblastoma foi descrito pela primeira vez por Pawius, um notável anatomista dos Países Baixos em 1564 e professor de anatomia na Universidade de Leiden no século XVI, no entanto, somente no ano de 1809 foi descoberto que o retinoblastoma se originava da retina, quando Wardrop realizou dissecações em olhos com retinoblastoma, sugerindo então a enucleação como a principal forma de tratamento (ALBERT et al., 1987; PANDEY, 2014). Com a invenção do oftalmoscópio em 1851, houve também uma facilidade de reconhecimento das características clínicas específicas do retinoblastoma. Contudo, somente no ano de 1926 a *American Ophthalmology Society* entrou em um consenso e aceitou o termo "retinoblastoma" oficialmente (JACKSON et al., 1926; PANDEY, 2014).

A taxa global de incidência da doença é estimada em 1 caso entre 16.000 a 18.000 nascidos vivos, o que significa que cerca de 8.000 novos casos são previstos a cada ano em todo o mundo (DIMARAS et al., 2015). Até o momento, não há evidências comprovadas de variações geográficas ou raciais na incidência de retinoblastoma (BROADDUS et al., 2009).

De acordo com Barbosa et al. (2022), em um estudo realizado com 675 casos da base em dados do INCA entre os anos de 2000 e 2018, no Brasil, a incidência média do retinoblastoma foi de 13,44 casos por milhão de pessoas-ano, com a maioria dos casos (90,4%) sendo diagnosticados entre o primeiro e o quarto ano de vida do paciente. A região Nordeste do país apresentou uma incidência significativamente maior do que as outras regiões, com 11.26%. No centro-oeste, a taxa foi de 5,25%,

enquanto no norte, sul e no sudeste foi de 7,71%, 9,53% e 7,58%, respectivamente.

Ainda assim, a taxa de sobrevivência geralmente não ultrapassa 30% nos países subdesenvolvidos. Em seu trabalho Dimaras (2015) cita, como fatores associados, a falta de conscientização da população e dos profissionais de saúde acerca dos riscos associados ao tratamento tardio, a dificuldade de acesso aos serviços de saúde e as questões socioeconômicas que frequentemente levam a uma adesão inadequada, incluindo a recusa da família em submeter o paciente à enucleação (remoção do olho) e ao abandono do tratamento.

4.2 GENÉTICA DO RETINOBLASTOMA

O retinoblastoma é causado por uma mutação no braço longo do cromossomo 13, banda 14 (13q14) e possui origem autossômica recessiva (NAIK et al., 2016).

O gene retinoblastoma 1 (RB1) é um grande gene supressor de tumor (190 pares de base) com 27 exons, que codifica um mRNA de 4,7 kb que se traduz em uma proteína de 928 aminoácidos, a proteína do retinoblastoma (pRB) (DIMARAS et al., 2015).

A proteína pRB atua diretamente no complexo ciclina-CDK da fase G1 do ciclo celular (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2015) e, assim, exerce a função de regulador do ciclo celular ao se ligar aos fatores de transcrição E2F, os quais são responsáveis pela regulação de genes relacionados à proliferação celular. Quando em atividades normais, a hiperfosforilação de pRB por quinases dependentes de ciclina (CDKs), em resposta a sinais mitogênicos, alivia a repressão exercida por pRB e promove a transição da fase G1 para S (DICK et al., 2013). De acordo com Di Fiore (2013), a fosforilação/inativação da pRB é mediada pelas quinases dependentes de ciclina CDK4/6, cuja superexpressão representa uma via de indução ao câncer.

Na hipótese de perda ou inativação da pRb, o acesso à origem de replicação do DNA é facilitado, resultando em uma transcrição descontrolada de genes da fase S e, conseqüentemente, em uma progressão prematura do ciclo celular (LIAO et al., 2010). Acredita-se que a supressão da atividade dos fatores de transcrição E2F seja a principal função do gene pRB, e que a perda dessa função seja o principal fator que contribui para o desenvolvimento de retinoblastoma (DICK et al., 2013).

De acordo com Di Fiore (2013), a fosforilação/inativação da pRB é mediada pelas quinases dependentes de ciclina CDK4/6, cuja superexpressão representa uma via

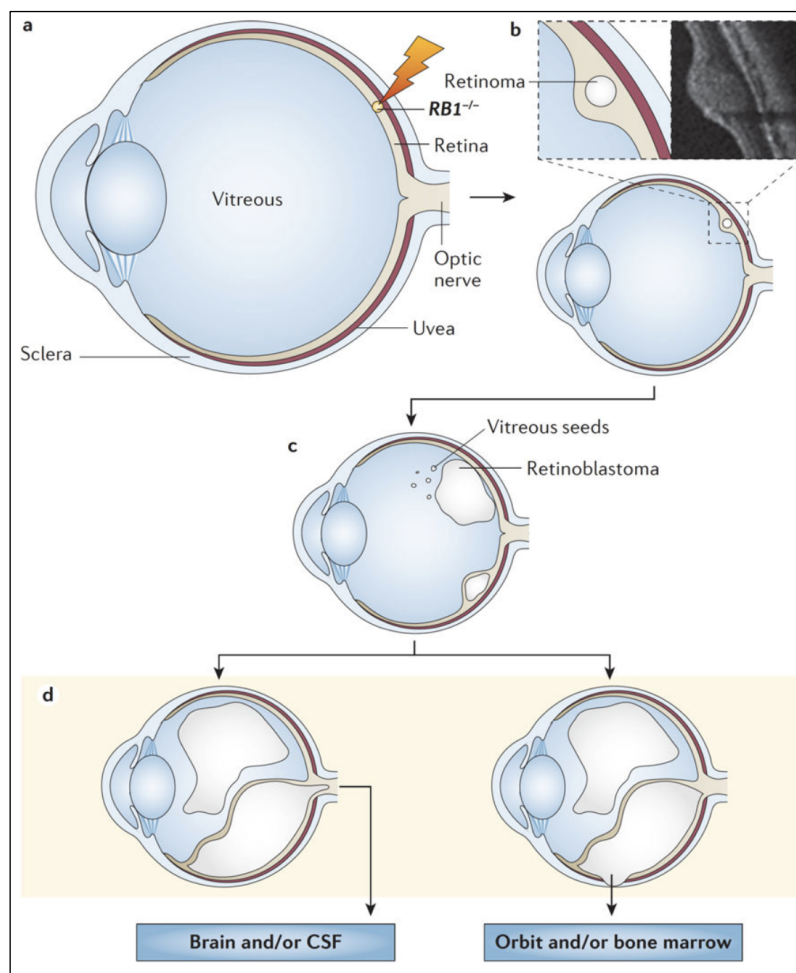
de indução ao câncer.

Apesar de haver a mutação nos dois alelos do gene RB1 na maior porcentagem dos retinoblastomas, Rushlow e colaboradores (2013) descrever em seu estudo a existência de um conjunto de tumores unilaterais que ocorrem apesar de não haver evidências de mutação no gene do retinoblastoma (tumores RB1+/+). Contudo, os relatados tumores apresentam amplificação em alto nível do oncogene MYCN (MYCNA amplificado). Normalmente, o MYCN promove a progressão do ciclo celular; quando amplificado, o MYCN promove a proliferação celular desregulada (BERRY, 2021). Esses tumores RB1 +/+ MYCNA são sempre unilaterais, diagnosticados em crianças muito mais jovens do que os tumores unilaterais RB1-/- e possuem uma morfologia distinta, refletindo um subtipo único (Figura 2).

4.2.1 Teoria dos Dois Impactos e Desenvolvimento Tumoral

Em 1971, Knudson propôs um modelo de carcinogênese que resultaria de dois eventos paralelos distintos, a Teoria dos Dois Impactos. Nela, é dito que o desenvolvimento tumoral está primariamente relacionado à ocorrência de dois eventos mutacionais em ambos os alelos do gene supressor tumoral "retinoblastoma 1" (RB1) em uma mesma célula. Dessa forma, pacientes com predisposição ao desenvolvimento tumoral herdam a primeira mutação nas células germinativas/gaméticas, e a ocorrência de um segundo evento somático em uma célula retiniana seria suficiente para que esta se transformasse em célula tumoral.

O retinoblastoma tem início quando uma célula retiniana RB1-/- sofre uma proliferação limitada para formar um retinoma não-maligno (Figura 1), pois, embora a perda da função normal do gene RB1 possa causar instabilidade genômica e promover a formação de tumores, inicialmente essa instabilidade resulta no desenvolvimento do retinoma benigno. À medida que ocorrem outras alterações genômicas e aberrações cromossômicas, que possibilitam a iniciação, promoção e metástase de tumores, estas contribuem para a proliferação celular descontrolada, levando eventualmente ao retinoblastoma (DI FIORE, 2013).

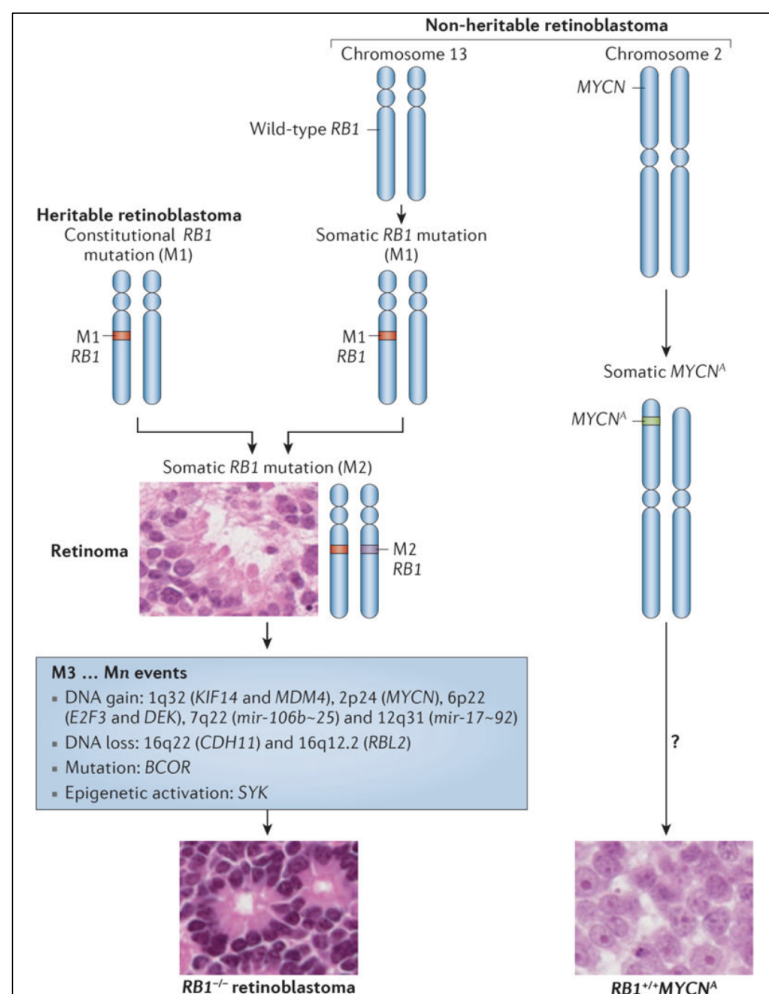


Fonte: Adaptado de Dimaras *et al.*, 2015.

Figura 1 – Representação anatômica do olho humano normal e com o desenvolvimento do retinoblastoma. **A)** Componentes anatômicos normais do olho humano. O raio laranja representa a alteração genética que causa a perda de função bialélica do gene $RB1$, levando ao desenvolvimento de um tumor não maligno na retina, o chamado retinoma (representado em **B**). De acordo com Dimaras *et al.* (2015), apenas 5% dos pacientes apresentam retinoma sem que haja progressão para retinoblastoma. **C)** à medida que ocorrem mudanças genômicas adicionais, a proliferação celular descontrolada promove o surgimento do retinoblastoma intrarretiniano. Como resultado, o tumor cresce e as células se tornam independentes, flutuando sob a retina e dentro do vítreo ocular. **D)** demonstra como o retinoblastoma pode crescer e invadir os tecidos adjacentes, podendo atingir o nervo óptico, por exemplo, progredindo para uma característica patológica de alto risco, ou estender-se de maneira extraocular, atingindo a órbita ocular e metastizar para a medula óssea ou para o cérebro, de maneira direta ou pelo líquido cerebrospinal (CSF) (DIMARAS *et al.* 2015).

Para iniciar a maioria dos retinoblastomas, é necessária a inativação bialélica do $RB1$. Contudo, essa inativação não é suficiente, uma vez que a lesão benigna na retina, o retinoma, já perdeu ambos os alelos $RB1^{-/-}$ (conforme apresentado na Figura 2). No caso do RB, é provável que ocorram alterações genéticas ou

epigenéticas que levam a uma proliferação descontrolada, culminando no desenvolvimento do tumor intra-retiniano (DIMARAS et al., 2015).



Fonte: Adaptado de Dimaras et al., 2015.

Figura 2 – Origens genéticas do retinoblastoma.

Ainda segundo Dimaras e colaboradores (2015), nos pacientes com retinoblastoma hereditário, é apresentada uma mutação inativadora constitutiva (M1) no gene supressor tumoral RB1 em todas as células do corpo. A ocorrência de uma segunda mutação somática (M2) em uma célula retinal suscetível pode levar ao desenvolvimento de um retinoma benigno. Para a transformação em retinoblastoma, são necessários eventos genéticos e/ou epigenéticos adicionais (M3...Mn) (Figura 2).

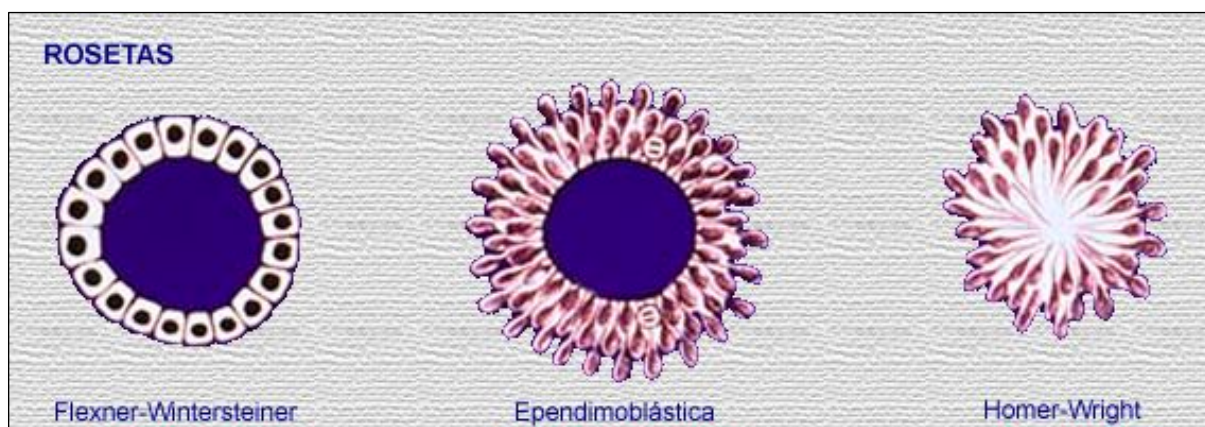
Os retinoblastomas não hereditários RB1^{-/-} progridem de forma semelhante, com a diferença de que tanto M1 quanto M2 ocorrem em uma única célula retinal suscetível.

O subtipo de retinoblastoma RB1^{+/+} MYCN amplificado (RB1^{+/+}MYCN^A) é

raro e não hereditário, sendo impulsionado pela amplificação de MYCN com RB1 normal; outras mudanças nesses tumores permanecem sem caracterização (DIMARAS et al., 2015).

4.3 HISTOPATOLOGIA DO RETINOBLASTOMA

A histopatologia do retinoma apresenta fleuretes, estruturas eosinofílicas compostas por células tumorais com processos eosinofílicos em forma de pêra que se projetam através de uma membrana fenestrada, enquanto o retinoblastoma RB1-/- pode apresentar rosetas Flexner-Wintersteiner (mostrado na Figura 2) e de Homer Wright (Figura 3). Rosetas e fleuretes indicam que as células tumorais apresentam diferenciação de fotorreceptor (NAIK et al., 2016). O retinoblastoma RB1+/+MYCNA possui uma morfologia distinta com núcleos arredondados e nucléolos proeminentes relacionados à alta proteína MYCN (DIMARAS et al., 2015).



Fonte: Atlas de Patologia do Instituto Químico Biológico

Figura 3 – Rosetas de Flexner-Wintersteiner e de Homer Wright. A roseta de Flexner-Wintersteiner é uma formação celular observada em retinoblastomas e outros tumores oftálmicos, consistindo em células colunares que irradiam a partir de um núcleo central. Já a Roseta de Homer Wright é uma aglomeração esférica de células tumorais escuras ao redor de uma área central pálida eosinofílica que contém neurofibrilas. É encontrada em alguns meduloblastomas, neuroblastomas e retinoblastomas.

Algumas características histológicas devem ser avaliadas a fim de auxiliar no tratamento e prognóstico do RB. O grau de diferenciação celular é baseado na porcentagem de rosetas presentes (Homer-Wright e Flexner-Wintersteiner), sendo considerado um tumor bem diferenciado quando apresenta mais de 80% da área total do tumor com rosetas; pouco diferenciado aquele tumor que não apresenta rosetas;

e o restante é classificado como moderadamente diferenciado (SCHOUTEN-VAN MEETEREN et al., 2001).

4.4 ASPECTOS CLÍNICOS DO RETINOBLASTOMA

A leucocoria, também chamada de reflexo do olho de gato, é o sinal mais frequente do retinoblastoma (Figura 4a). Em algumas posições do olhar, a luz refletida na massa retiniana branca (Figura 4b) torna o tumor visível, resultando em um efeito conhecido como reflexo ocular branco. Esse efeito é mais comumente observado em ambientes com luz artificial, quando a pupila está dilatada, ou em fotos com flash (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2015). Logo em seguida está o aparecimento de estrabismo. Outros sinais que costumam aparecer são a fotofobia, que é a sensibilidade exagerada à luz, dificuldade visual e proptose, que é a protrusão anormal do globo ocular, fazendo com que ele dilate para fora da cavidade ocular (INCA, 2022).

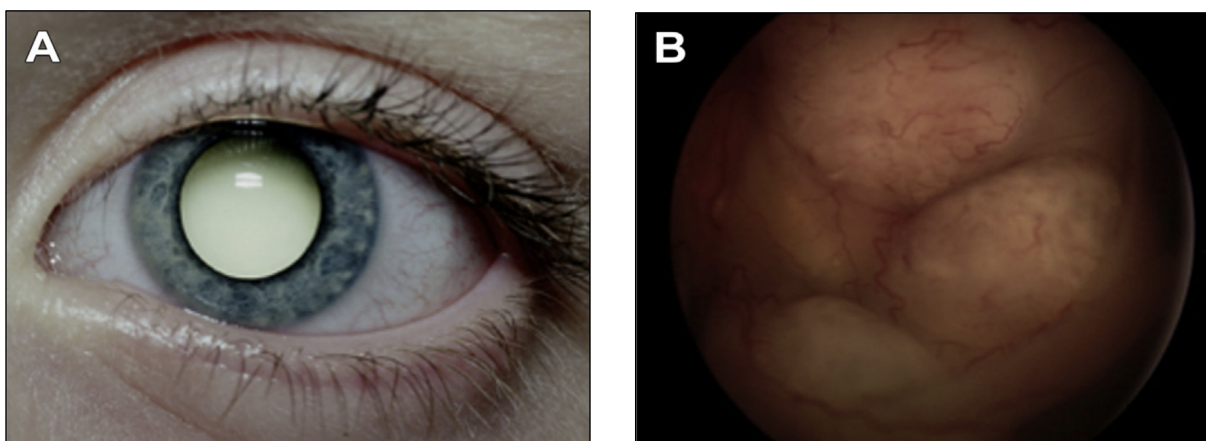


Figura 4 – Sinais clínicos do retinoblastoma. **A)** Leucocoria. **B)** Pupila maximamente dilatada mostra uma grande massa endofítica com disseminação maciça no vítreo ocular. Texto e imagem adaptados de Rodriguez-Galindo et al. (2015).

A (Tabela 1) lista os sinais e sintomas mais comuns (sinais com porcentagem menor que 1 foram desconsiderados) presentes no retinoblastoma de acordo com um estudo feito por Abramson e colaboradores (1998), utilizando o arquivo de 1265 pacientes do Centro de Oncologia Oftalmológica do Hospital de Nova York. Neste estudo, foram identificados 32 possíveis sinais e sintomas distintos em pacientes com retinoblastoma, incluindo aqueles pacientes cuja doença foi identificada durante um

exame oftalmológico de rotina e que já possuíam um histórico familiar.

Tabela 2 – Sinais e sintomas apresentados nos pacientes com retinoblastoma (n= 1265).

Sinais presentes	F	%
Leucocoria	710	56,1
Estrabismo	298	23,6
Sinais desconhecidos	125	9,9
Visão baixa	98	7,7
Histórico familiar	86	6,8
Irritação	54	4,3
Exames de rotina	36	2,8
"Algo parecia errado"	25	2
Anisocoria*	24	1,9
Heterocromia completa	23	1,8
Inflamação	23	1,8
Dor	19	1,5
Nistagmo**	13	1

Fonte: Traduzida e adaptada de Abramson et al (1998)

F = Frequência e % = Porcentagem

* Tamanho desigual da pupila

** Movimento involuntário dos olhos

O paciente que apresenta leucocoria ainda precisa fazer o diagnóstico diferencial para que se descarte a hipótese de outras patologias que afetam o globo ocular, dentre elas o vítreo primário hiperplásico persistente, doença de Coats, fibrodisplasia retrolental, catarata congênita, toxocaríase e toxoplasmose (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2015).

Normalmente, há três tipos de apresentação clínica para o RB, como descrito por Honavar et al. (2004). O tipo endofítico é utilizado para descrever o crescimento do tumor na cavidade vítrea (conforme a Figura 2). Nesse tipo de tumor, uma massa amarelada e branca preenche progressivamente toda a cavidade, enquanto sementes vítreas surgem. Essas sementes são tumores menores que aparecem da divisão de um tumor maior. Nesse caso, os vasos retinianos não são visíveis na superfície do tumor, conforme apontado por Pandey (2014).

Ainda segundo Pandey (2014), o termo exofítico é utilizado quando o tumor cresce em direção ao espaço sub-retiniano (Figura 3). Nesse caso, o descolamento de retina geralmente ocorre e os vasos retinianos são visíveis sobre o tumor. Já o tumor infiltrativo difuso é um tipo de tumor que envolve difusamente a retina, causando apenas um espessamento na placa da retina e não uma massa. Esse tipo de tumor é geralmente visto em crianças mais velhas e o diagnóstico pode sofrer atrasos (PANDEY, 2014).

4.5 DIAGNÓSTICO DO RETINOBLASTOMA

Normalmente, a suspeita de retinoblastoma é feita pelos pais e/ou familiares da criança (INCA, 2022). O diagnóstico de retinoblastoma, geralmente, é feito sem confirmação histopatológica por biópsia. É necessário um exame, sob anestesia geral, com a pupila dilatada para possibilitar o estudo de toda a retina. Ainda de acordo com dados do INCA (2022), o principal exame para descartar ou confirmar a suspeita de retinoblastoma é a visualização direta do tumor por meio de uma oftalmoscopia, também chamada de Teste do Reflexo Vermelho (TRV) ou Teste do Olhinho. Este exame atua para que se consiga visualizar o fundo do olho do paciente, e conseqüentemente o possível tumor.

O TRV deve ser realizado utilizando um oftalmoscópio direto, a 30 cm do olho do paciente, em sala escurecida. Não havendo necessidade de colírios. Em caso de reflexo alterado ou suspeito, o paciente deve ser encaminhado para o médico oftalmologista (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A recomendação do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Pediatria (2018) é que todos os nascidos devem ser submetidos ao TRV antes da alta da maternidade e, pelo menos, duas a três vezes ao ano, nos três primeiros anos de vida.

Neste contexto, o TRV é uma avaliação oftalmológica essencial para recém-nascidos, que deve ser realizada pelo pediatra ou médico assistente, conforme exigido pela Lei do Teste do Olhinho nos estados brasileiros, que garante gratuidade na realização do teste em recém-nascidos. Além disso, o TRV é uma medida de triagem simples, rápida, indolor e econômica que pode ser realizada durante as consultas de puericultura infantil. Embora não seja um exame de diagnóstico, o TRV pode identificar doenças oftalmológicas que podem levar à cegueira em crianças (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

Caso seja identificada alguma alteração, também são feitos exames complementares que fornecem evidências diagnósticas adicionais para o retinoblastoma, como a ultrassonografia do globo ocular (que auxilia na detecção de achados consistentes do tumor calcificado), ressonância magnética das órbitas oculares, tomografia computadorizada para visualização de pequenas lesões na retina (GOMBOS, 2012), tomografia de coerência óptica (DIMARAS et al., 2019) e cintilografia óssea (ACS, 2018) para verificar se o tumor não disseminou para o crânio ou outros ossos. Esses estudos de imagem são particularmente importantes para a avaliação da extensão extraocular e na diferenciação de outras causas de leucocoria, além do retinoblastoma (INCA, 2022).

4.5.1 Exames de Imagem

4.5.1.1 Oftalmoscopia

Fundoscopia ou oftalmoscopia, é um exame que serve para examinar as condições do segmento posterior do olho, das artérias, veias e nervos da retina, auxiliando no diagnóstico de doenças, como no caso do retinoblastoma. As imagens da fundoscopia (superfície interna do olho), que fazem parte do registro médico, facilitam a consulta e colaboração, e o rastreamento preciso da resposta ou resistência do tumor ao tratamento (DIMARAS e CORSON, 2019)

Antes de os equipamentos de imagem fotográfica se tornarem uma parte convencional do cuidado oftalmológico, os desenhos da retina eram empregados para mapear a topografia da retina, as lesões, os marcos relevantes e os tratamentos aplicados, conforme observado por meio do oftalmoscópio indireto (DVORAK e RUSSELL, 2011). A imagem da retina mudou a prática ao fornecer uma maneira de documentar digitalmente o olho, mas os desenhos da retina ainda continuam sendo uma parte importante do aprendizado para entender a trajetória da doença (DIMARAS e CORSON, 2019).

Com o avanço da tecnologia, agora é possível capturar imagens digitais da retina usando câmeras portáteis, como o RetCam ou a câmera ICON. Essas imagens são de alta resolução e mostram um grande campo de visão, permitindo que os médicos vejam detalhes da retina até sua borda anterior. Essas imagens digitais ajudam os médicos a monitorar o progresso da doença e a avaliar a eficácia do

tratamento. O RetCam é um sistema que permite a captura de fotografias de alta resolução e grande angular e, com a depressão escleral, permite a imagem da retina até a ora serrata (extremidade mais periférica da retina). Da mesma forma, a câmera ICON produz imagens de fundo de campo amplo, alto contraste e alta resolução (DIMARAS e CORSON, 2019).

Ao contrário dos desenhos da fundoscopia, que retratam toda a retina em uma única imagem, as imagens de fundoscopia são visões parciais de toda a retina e devem ser costuradas juntas para obter uma visão da retina completa. A angiografia com fluoresceína por meio de imagens da câmera de fundo portátil também é importante para documentar a vascularização, especialmente para o acompanhamento de tumores avançados, também atuando no diagnóstico diferencial para a doença de Coats (KIM et al., 2014).

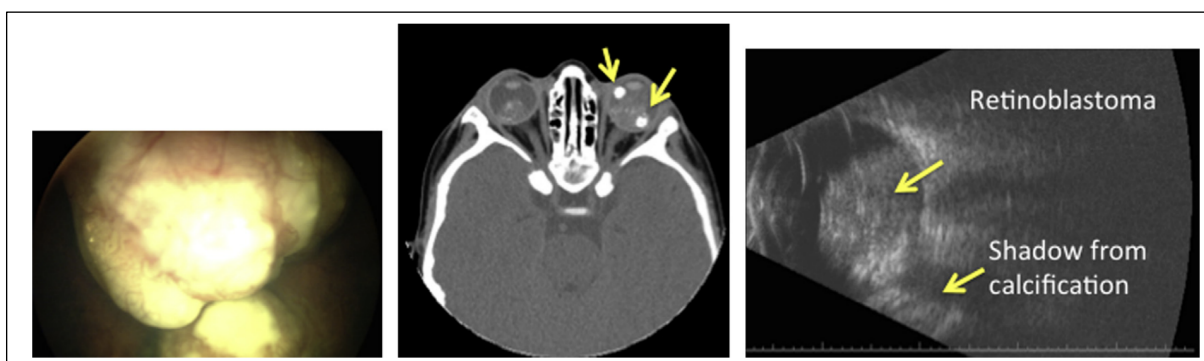


Figura 5 – Retinoblastoma visto por oftalmoscopia, tomografia computadorizada e por ultrassonografia B-Scan, respectivamente. A primeira imagem apresenta um retinoblastoma de grandes dimensões identificado por meio de fundoscopia, a segunda imagem corresponde a uma tomografia computadorizada (TC) e, por fim, a terceira imagem foi obtida através de um exame por ultrassom B-Scan. A calcificação característica, evidenciada na TC, ocasiona múltiplos artefatos de sombreamento no B-Scan, dificultando a determinação das dimensões do tumor. As setas presentes na TC, na imagem do meio, destacam as áreas brilhantes de calcificação. Texto e imagens adaptados de Kendall et al., 2015

4.5.1.2 Ultrassom

A ultrassonografia é um exame de imagem amplamente utilizado para diagnóstico de doenças oculares e já é parte integrante do conjunto de ferramentas diagnósticas em oftalmologia há muitas décadas. Atualmente, são utilizados principalmente dois tipos de ultrassonografia para este fim: A-Scan e B-Scan. Quando

se trata de retinoblastoma, o ultrassom B-Scan de 10 MHz em 2D é o método mais frequente utilizado para imagens oculares (KENDALL et al., 2015). Segundo um estudo realizado pela *Canadian Retinoblastoma Society* (CRS) em 2009, o B-Scan de 10 MHz é capaz de distinguir estruturas oculares como lente, coróide, retina e esclera, e permite a imagem e a medição de aberrações oculares, tais como tumores ou descolamento de retina. Além disso, o ultrassom B-Scan é especialmente útil no diagnóstico de retinoblastoma, pois é capaz de identificar a calcificação, característica-chave deste tipo de tumor, contribuindo assim para a confirmação do diagnóstico.

Na década de 1990, foi descrito por Pavlin e pesquisadores que o método de ultrassonografia B-scan de alta frequência (20-50 MHz), também conhecido como biomicroscopia por ultrassom (UBM), produz imagens com maior resolução do que o B-scan tradicional. Para o retinoblastoma, o UBM é essencial para determinar a proximidade do tumor com a porção anterior do olho. Além disso, a ultrassonografia apresenta certas vantagens em relação à tomografia computadorizada e à imagem por ressonância magnética, em particular, ao avaliar possíveis calcificações no nervo óptico (KENDALL et al., 2015). Além disso, como outras modalidades de imagem, a ultrassonografia ocular também permite o monitoramento da regressão do tumor à medida que o tratamento avança, principalmente comparando o tamanho do tumor em cada exame com as medidas realizadas na linha de base. No entanto, a ultrassonografia ocular atualmente não pode distinguir entre tumor de retinoblastoma ativo e inativo (DIMARAS e CORSON, 2019).

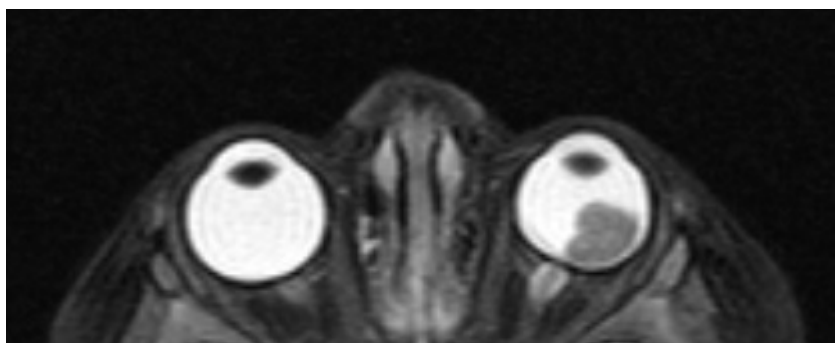
4.5.1.3 Ressonância Magnética (RM)

Na mesma medida que em outros tumores do sistema nervoso central, a ressonância magnética (RM) tem capacidade de prover informações relevantes para o diagnóstico e prognóstico do retinoblastoma (Figura 6). Adicionalmente, a RM pode ser útil para caracterizar o tumor em situações em que não é visível, como, por exemplo, quando se encontra atrás de uma lente que possui catarata (DIMARAS e CORSON, 2019). De acordo com de Graaf e colaboradores (2012), a RM consegue também fornecer informações vitais sobre características patológicas de alto risco antes da enucleação. Essas incluem: invasão do nervo óptico evidenciada por espessamento; invasão coroidal maciça evidenciada por espessamento ou

irregularidades, invasão escleral evidenciada por tecido que realça o sinal além da coróide.

A RM de alta resolução tem a capacidade de confirmar o diagnóstico de retinoblastoma, corroborando as calcificações visualizadas pela ultrassonografia ou pela imagem de fundo de olho, e pode ainda detectar sementes vítreas ou o envolvimento do segmento anterior (RAZEK e ELKHAMARY, 2011). Esta opção é especialmente relevante em situações em que não é possível realizar o exame de fundoscopia (DIMARAS e CORSON, 2019).

Além disso, a RM é útil para o diagnóstico diferencial com doença de Coats e outras condições inflamatórias, bem como na persistência da vasculatura fetal da hiperplasia primária do vítreo (INCA, 2022).



Fonte: Paediatricus Ophthalmology and Strabismus

Figura 6 – Imagem de RM mostrando retinoblastoma unilateral. Na imagem é possível ver o olho esquerdo normal e o olho direito acometido por uma massa cinzenta tumoral.

4.5.1.4 Tomografia de Coerência Óptica (OCT)

Historicamente, tomografias computadorizadas (TC) eram usadas para confirmar a calcificação intraocular em qualquer criança que se suspeitasse ter retinoblastoma (KENDALL et al., 2015). O exame é útil para detectar calcificações, no entanto, é geralmente evitada no retinoblastoma devido aos riscos de radiação, especialmente em pacientes com mutação RB1 germinativa, pois estes já possuem um risco aumentado para o desenvolvimento de outros tumores primários secundários (DIMARAS e CORSON, 2019). Em face dessa dificuldade, foi necessário recorrer a outros métodos complementares para o diagnóstico do tumor.

A OCT, uma técnica de imagem não invasiva baseada na reflexão diferencial de luz infravermelha próxima, oferece uma ferramenta poderosa para a imagem do

retinoblastoma, com resolução superior à do ultrassom ou da RM. A principal característica deste exame é a capacidade excepcional de definição dos tecidos e suas alterações morfológicas, que tem contribuído para ampliar os conhecimentos acerca de inúmeras patologias, em especial, as que envolvem a retina central e a papila do nervo óptico (PALAZZI et al., 2015).

Do ponto de vista conceitual, a OCT apresenta semelhanças com o ultrassom, pois é capaz de produzir imagens em alta resolução de seções transversais de tecidos que permitem a penetração da luz. Por essa razão, a OCT tem sido útil em diversas áreas, incluindo dermatologia, urologia e, sobretudo, oftalmologia, onde é amplamente utilizado em clínicas para adultos. Recentemente, com o advento de sistemas de OCT intraoperatórios portáteis, a OCT se tornou popular para oftalmologia pediátrica também, incluindo avaliação de retinoblastoma (DO et al., 2017).

As primeiras publicações consistiram em relatos de casos que apontavam a relevância da OCT na identificação de retinoblastomas cavitários e nos motivos da perda visual após a terapia, como o descolamento de retina (SHIELDS et al., 2005). Posteriormente, a OCT mostrou utilidade para documentar a resposta à terapia, detectando recorrência na borda e, especialmente, detectando retinoblastomas "invisíveis" pequenos (ROOTMAN et al., 2013).

Yousef e colaboradores (2012), documentaram um relato de caso em que as imagens obtidas por ressonância magnética não puderam confirmar a presença de um tumor na cabeça do nervo óptico, enquanto os achados em OCT foram sugestivos de doença da cabeça do nervo óptico. Os achados histopatológicos após enucleação revelaram tumor viável sobre a cabeça do nervo óptico, apoiando os achados da OCT.

No entanto, é mostrado em um estudo realizado por Soliman et al. (2017), que o OCT possui limitações: ele apresenta baixa qualidade na imagem da periferia da retina (embora a tecnologia para OCT de amplo campo esteja melhorando), e depende de meios transparentes: grandes tumores e/ou cataratas limitam sua utilidade. Apesar disso, o OCT para retinoblastoma geralmente é bem-sucedido e pode orientar as decisões de tratamento. Dimaras et al. (2019) em seu estudo conclui que, com o tempo a OCT assumirá um papel maior no estadiamento e tratamento do retinoblastoma, aproveitando verdadeiramente a acessibilidade do olho para gerenciar este tipo de câncer.

4.5.1.5 Cintilografia óssea

Trata-se de um exame que pode ser requisitado quando há forte indício de disseminação do retinoblastoma para além do globo ocular, uma vez que é capaz de indicar se o tumor se alastrou para o crânio ou outros ossos. Em geral, a maioria das crianças diagnosticadas com retinoblastoma não necessita realizar cintilografia óssea, visto que esse exame é utilizado principalmente para acompanhamento e prevenção de metástases. No entanto, outras doenças, como por exemplo, a artrite, apresentam o mesmo padrão de imagem que o do retinoblastoma, sendo necessários exames complementares de imagem para que seja feito o diagnóstico diferencial (ACS, 2018).

4.5.2 Níveis de Estadiamento do Retinoblastoma

Um sistema de classificação é uma forma padrão de descrever o nível de comprometimento do câncer. Os médicos utilizam sistemas de classificação para prever o prognóstico e para determinar quais opções de tratamento podem ser mais eficazes (ACS, 2018).

Diversos sistemas podem ser empregados para realizar a classificação do retinoblastoma. Para fins práticos, os médicos frequentemente dividem a doença em dois grupos: o retinoblastoma intraocular, que classifica quando o tumor ainda está limitado ao olho, e o retinoblastoma extraocular, quando o tumor se disseminou para além da cavidade ocular. De acordo com a *American Cancer Society* (2018), os cânceres extraoculares podem ser subdivididos em retinoblastomas orbitários, que se disseminaram apenas para a órbita ocular, e metastáticos, que se disseminaram para outros órgãos, como o cérebro ou a medula óssea.

A maioria dos retinoblastomas é diagnosticado antes de se disseminar para fora do olho, então os sistemas de estadiamento se aplicam apenas ao retinoblastoma intraocular. Existem dois principais sistemas de estadiamento para retinoblastoma intraocular: a classificação Reese-Ellsworth e a Classificação Internacional de Retinoblastoma (ACS, 2018).

A classificação Reese-Ellsworth para tumores oculares foi criada em 1960, quando as crianças acometidas eram submetidas a tratamentos como a radioterapia externa. Apesar de ainda ser muito utilizada, é falha em relação à dificuldade em ser aplicada às modalidades de tratamento atuais. A classificação mais utilizada

atualmente para o estadiamento e agrupamento do retinoblastoma é a "*The International Classification of Retinoblastoma*" (ICRB), representada na Tabela 1 (SHIELDS et al., 2006).

Além destes, alguns médicos ainda utilizam de outros tipos de sistema de estadiamento, como o *American Joint Commission on Cancer* (AJCC), que avalia tanto os tumores intraoculares quanto os que se disseminaram para além do olho. Este sistema utiliza de quatro critérios para avaliar o estágio do câncer: O critério (T) indica o tamanho do tumor primário e se houve disseminação para outras áreas; o critério (N) descreve se existe disseminação da doença para os linfonodos próximos; o critério (M) indica se existe presença de metástase em outras partes do corpo, como medula óssea, crânio ou outros tecidos ósseos; e, por fim, o critério (H) que diz se a criança tem ou não a forma hereditária do retinoblastoma (ACS, 2018).

Tabela 3 – Classificação Internacional de Retinoblastoma.

Grupo	Subgrupo	Descrição	Características Específicas
A	A	Tumor pequeno	Retinoblastoma \leq 3mm em tamanho
B	B	Tumor grande com uma ou mais características abaixo:	Retinoblastoma $>$ 3mm em tamanho ou com uma ou mais características abaixo:
		Localização macular	\leq 3mm da fóvea
		Localização justapapilar	\leq 1.5mm do nervo óptico
		Fluido sub-retiniano	\leq 3mm da margem tumoral
C		Sementes focais	Retinoblastoma com alguma das características:
	C1		Sementes sub-retinianas \leq 3mm
	C2		Sementes vítreas \leq 3mm
	C3		Sementes sub-retinianas e vítreas \leq 3mm
D		Sementes difusas	Retinoblastoma com alguma das características:
	D1		Sementes sub-retinianas $>$ 3mm
	D2		Sementes vítreas $>$ 3mm

Grupo	Subgrupo	Descrição	Características Específicas
	D3		Sementes sub-retinianas e vítreas > 3mm
E	E	Retinoblastoma extenso	Retinoblastoma ocupando > 50% do globo ocular ou com qualquer uma das características abaixo: Opacidade por hemorragia na câmara anterior, vítreo ou espaço sub-retiniano Invasão do nervo óptico pós-laminar, > 2mm da coróide, esclera, órbita ou câmara anterior.

Fonte: Traduzida e adaptada de Shields et al., 2006

A ICRB (Figura 5) classifica o retinoblastoma intraocular em cinco grupos, levando em conta a extensão da doença e a chance de preservação do olho com os tratamentos atualmente disponíveis. O grupo A é composto por tumores pequenos, de até três milímetros de diâmetro, que estão limitados à retina e não próximos a estruturas importantes, como o disco óptico (local onde entra o nervo óptico) ou do fóveola (centro de visão); No grupo B estão presentes todos os outros tumores maiores que três milímetros, que ainda estão limitados à retina e mas próximos do disco óptico ou fóvea; Já no grupo C estão os tumores bem definidos, com pequena dispersão sob a retina ou no material gelatinoso que preenche o olho; O grupo D inclui tumores grandes ou mal definidos, com comprometimento do humor vítreo ou acometimento sub-retiniano, com possível descolamento da retina da parte posterior do olho. Por fim, os tumores presentes no grupo E são muito grandes, se estendendo até perto da parte frontal do olho. São hemorrágicos ou causam glaucoma, ou tem outras características que significam que não há praticamente nenhuma possibilidade de o olho poder ser salvo (ACS, 2018).

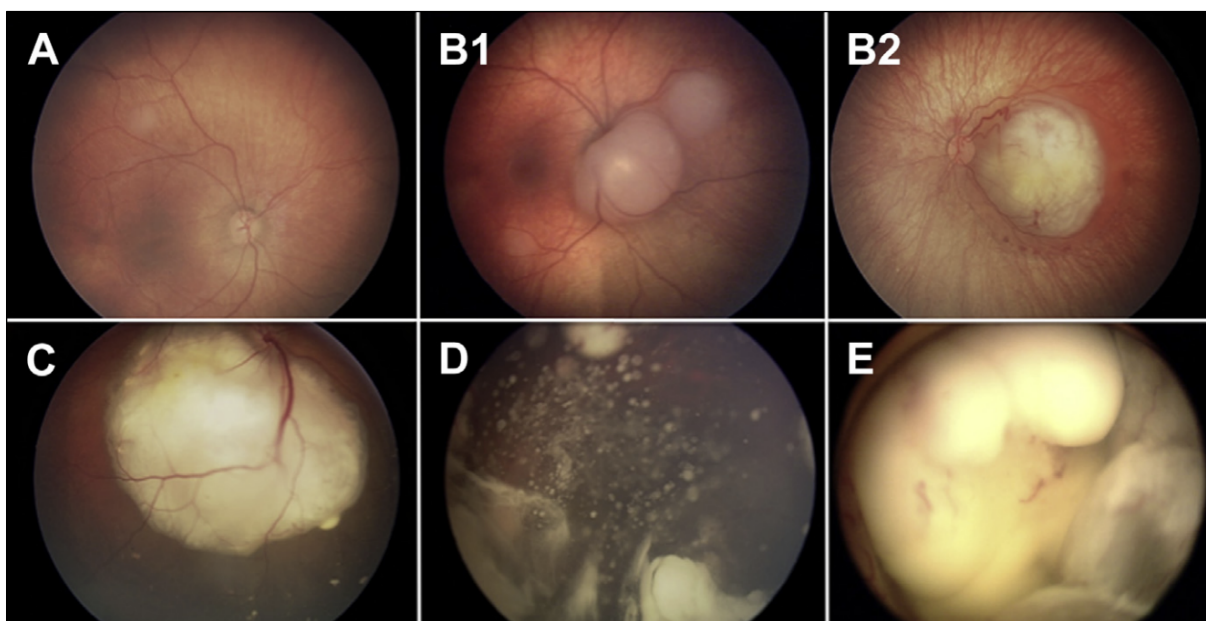


Figura 7 – Diferentes grupos da Classificação Internacional de Retinoblastoma. **A)** Presença de um pequeno tumor confinado à retina e distante da foveola e do nervo óptico (grupo A). **B1)** Dois pequenos tumores confinados à retina, mas adjacentes ao nervo óptico (grupo B). **B2)** Tumor com pequena quantidade de fluido sub-retiniano e sem semente sub-retiniana (grupo B). **C)** Há um retinoblastoma exofítico com fluido sub-retiniano e semente (grupo C). **D)** Presença de retinoblastoma endofítico com sementes maciças no vítreo (grupo D). **E)** retinoblastoma grande preenchendo mais de dois terços do globo ocular (grupo E). Texto e imagem adaptados de Rodriguez-Galindo e colaboradores (2015).

4.5.3 Gerenciamento do Retinoblastoma

O objetivo principal do tratamento do retinoblastoma é salvar a vida do paciente. A preservação do órgão (olho) e da função (visão) são objetivos secundários e terciários, respectivamente (PANDEY, 2014).

O gerenciamento do retinoblastoma requer uma abordagem de equipe multidisciplinar, que inclui oncologistas oculares, pediátricos, radioterápicos, oftálmicos, além de físicos radioterápicos e geneticistas. A estratégia de gerenciamento vai depender do estágio da doença segundo a ICRB, se o tumor ainda é intraocular, se possui características de alto risco, ou se já se encontra nos estágios de retinoblastoma orbital e retinoblastoma metastático. Este tipo de abordagem é altamente individualizada e é necessário que vários critérios sejam levados em consideração, como a idade do paciente na apresentação, a lateralidade, localização do tumor, estadiamento do tumor, prognóstico visual, condição sistêmica, a existência de outros fatores clínicos extraoculares, a percepção familiar e social e, em certa

medida, o prognóstico geral e a relação custo-efetividade do tratamento em uma determinada situação econômica, além da disponibilidade de recursos da instituição de saúde (NAIK et al., 2016, ANCONA-LEZAMA et al., 2020).

4.6 TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA

Nos últimos anos, houveram grandes avanços no tratamento do retinoblastoma, com a introdução de terapias cada vez mais precisas e seletivas. Esses tratamentos têm possibilitado um aumento significativo na taxa de sobrevivência dos pacientes e, especialmente, uma maior capacidade de preservar a visão útil (SANTOS et al., 2015).

Atualmente, existem diversas terapias para o retinoblastoma intraocular. Os métodos focais, como a crioterapia, fotocoagulação a laser, termoterapias transpupilar e transescleral e a braquiterapia por placa; os métodos locais, como a radioterapia externa e a enucleação; e as terapias sistêmicas, que incluem a quimioterapia. Enquanto os métodos focais são principalmente reservados para tumores pequenos, as modalidades locais e sistêmicas são usadas para tratar o retinoblastoma avançado (PANDEY, 2014).

Existem cinco grupos de tratamento, que variam com base na gravidade da patologia em questão e, igualmente, em consonância com a ICRB. A abordagem terapêutica pode requerer a combinação de terapias focais e sistêmicas, a depender do grupo em que o paciente se encontra (SHAH et al., 2013). Alguns estudos abordam o uso da quimiorredução, como o realizado por Shields (1997), onde este termo é utilizado para descrever a técnica de usar quimioterapia por um curto período para reduzir o tamanho do tumor da retina, de modo que um tratamento adjuvante conservador subsequente possa ser aplicado para controle final do tumor.

Shah et al. (2013) demonstrou em seu estudo a eficácia do tratamento para o retinoblastoma em seus diferentes estágios pela ICRB, utilizando também da quimiorredução descrita anteriormente (Tabela 3). Seguindo este protocolo, obteve-se como resultado uma taxa de salvamento do globo ocular de 100% para os grupos A, B e C. Para o grupo D, a taxa de salvamento do olho foi de 29,5%. Shah cita ainda que a taxa geral de sobrevivência do paciente foi de 89,6%, com 11 mortes. A principal causa dessas mortes foi a metástase, que ocorreu devido à recusa dos familiares em permitir que os pacientes recebessem o tratamento inicial.

Tabela 4 – Terapias indicadas para o tratamento do retinoblastoma de acordo com os grupos da ICRB.

Grupo	Método	Terapia
A	Focal	Crioterapia, fotocoagulação a laser, termoterapia ou braquiterapia por placa
B	Focal e Sistêmico	Protocolo quimioterápico por três ciclos e terapia focal antes de cada ciclo
C	Focal e Sistêmico	Protocolo quimioterápico por seis ciclos + 20 mg de carboplatina (STC) + terapia focal antes de cada ciclo
D	Focal, Local e Sistêmico	Protocolo quimioterápico por seis ciclos + 20 mg de carboplatina subtenoniana (STC) + terapia focal antes de cada ciclo + dose de radioterapia externa (EBRT) se houver reativação do tumor Enucleação primária + seis ciclos de protocolo quimioterápico para prevenção de metástases à distância (se características de alto risco* fossem encontradas na histopatologia)
E	Local	Enucleação Enucleação primária + seis ciclos de protocolo quimioterápico para prevenção de metástases à distância (se características de alto risco* fossem encontradas na histopatologia)

Fonte: Adaptada de Shah et al. (2013).

* As características histopatológicas de alto risco são: Invasão coroidal maciça; Envolvimento do tumor além da lâmina cribrosa do nervo óptico; Tumor invadindo a esclera; Envolvimento da câmara anterior; Invasão da íris (SHAH et al., 2013).

4.6.1 Terapias Focais

4.6.1.1 Crioterapia

A crioterapia é um método de tratamento confiável e regularmente utilizado no manejo do retinoblastoma. As indicações para este tipo de terapia incluem o tratamento de tumores pequenos, classificados como grupos A, e focos de sementes sub-retinianas ou pré-retinianas. Atualmente, a crioterapia raramente é usada como terapia isolada e é mais frequentemente usada em combinação com algum tipo de quimioterapia, mais comumente a quimioterapia intravenosa (IVC), mas às vezes a quimioterapia intra-arterial (IAC) e é indicada principalmente para melhorar a concentração do medicamento quimioterápico no espaço intraocular (SHIELDS et al., 2014).

Na realização do tratamento, utiliza-se a oftalmoscopia indireta para posicionar

a sonda de crioterapia na conjuntiva em lesões periféricas, ou diretamente na esclera após incisão conjuntival em lesões mais posteriormente localizadas. Recomenda-se o uso da técnica de triplo congelamento e descongelamento, onde o tumor é envolvido completamente por uma bola de gelo e aguarda-se o completo descongelamento antes de aplicar o próximo ciclo de congelamento (ANCONA-LEZAMA et al., 2020).

Tanto a crioterapia quanto a laserterapia podem produzir afinamento corioretiniano, condição favorecedora da formação de rotura retiniana, predispondo ao descolamento (FREITAS et al., 2010).

4.6.1.2 Fotocoagulação a Laser

Trata-se de um tipo de terapia com laser de argônio que utiliza raios laser atravessando a pupila. É utilizada para o tratamento de tumores situados na retina ou posterior ao equador do olho, bem como para o tratamento da neovascularização retiniana causada pela radioterapia. Com o paciente sob anestesia geral, o feixe é direcionado para os vasos sanguíneos que cercam e nutrem o tumor, coagulando o suprimento sanguíneo e destruindo-o através do calor gerado. A fotocoagulação é eficaz apenas em tumores de pequeno porte, com base inferior a 4,5mm e espessura não superior a 2,5mm. Além disso, há a possibilidade de efeitos colaterais, sendo que em alguns casos a laserterapia pode causar danos à retina, resultando em pontos cegos ou, ainda, descolamento temporário da retina na parte posterior do olho (HURWITZ et al., 2016; ACS, 2018).

Em um estudo feito por Kim et al. (2017), onde separou os pacientes em dois grupos de pacientes do grupo B da ICRB: o que recebeu a dose de termoterapia anteriormente à quimioterapia intravenosa, e o que recebeu depois do ciclo quimioterápico. Como resultado, foi observada uma regressão significativa nas dimensões do tumor, que reduziu em cerca de 34% em relação ao tamanho inicial. Além disso, também foi verificada uma diminuição na distância entre o tumor e o nervo óptico, bem como entre o tumor e a fóvea. Concluiu-se, assim, que o tratamento com a fotocoagulação à laser foi eficiente para tratar os tumores dos pacientes classificados como grupo B, considerando a regressão no tamanho do tumor após as sessões.

4.6.1.3 Termoterapia

A termoterapia transpupilar (TTT), popularmente conhecida como laser ou termoterapia, é a terapêutica local mais utilizada e geralmente associada à quimioterapia sistêmica, já que as duas modalidades de tratamento parecem ter um efeito sinérgico. O objetivo principal é aplicar, com o paciente sedado, uma luz infravermelha diretamente no tumor e fornecer uma temperatura de 42°C a 60°C durante 5 a 20 minutos para aquecer e matar as células tumorais (KUYVEN, 2017). As temperaturas não são tão elevadas como as usadas na fotocoagulação, o que permite a preservação de alguns dos vasos sanguíneos presentes na retina (ACS, 2018).

A termoterapia pode ser empregada isoladamente para tumores de pequenas dimensões. Já para os tumores maiores, é possível combiná-la com quimioterapia (conhecida como termoquimioterapia) ou radioterapia (conhecida como termorradioterapia). No contexto da termoquimioterapia, é comum utilizar uma temperatura ligeiramente inferior, porém mantida por um longo período de tempo, iniciando-se dentro de algumas horas após a quimioterapia (ACS, 2018).

Em um estudo realizado por Shields et al. (1999), onde tratou 188 retinoblastomas com base menor que 3.0mm e espessura menor que 2.0mm, a pesquisadora obteve um resultado satisfatório pois a regressão completa do tumor foi alcançada em 161 tumores (85,6%), sendo assim, concluiu que a termoterapia pode ser utilizada para retinoblastomas relativamente pequenos sem sementes vítreas ou sub-retinianas associadas. Entretanto, tumores que medem 3,0 mm ou mais na base no momento da termoterapia podem necessitar de um tratamento mais intenso do que os tumores menores, pois demandam mais energia e tempo, e estão em maior risco de complicações oculares.

Em algumas situações, a termoterapia pode provocar a contração parcial da íris. Além disso, outros efeitos colaterais possíveis incluem lesões na córnea ou na retina, podendo afetar a visão (ACS, 2018).

Já no ano de 2021, um estudo feito por Yarovoy et al. tratou com a TTT 1156 tumores entre os anos de 2011 a 2020. De acordo com o artigo, a TTT foi realizada usando um laser de diodo com os seguintes parâmetros: comprimento de onda - 810 nm, diâmetro do ponto - 1200 microns, potência de 200 a 800 mW (média - 350 mW), exposição de 3 a 15 s no modo de aplicação e contínuo no modo de varredura. No geral, a regressão completa do tumor após TTT foi alcançada em 91% dos casos

(1064 tumores). No entanto, a porcentagem de regressão variou de acordo com o número de sessões realizadas (Tabela 4).

Tabela 5 – Expressão de resultados obtidos (regressão completa do tumor) no tratamento com a termoterapia transpupilar no retinoblastoma.

Número de sessões	%	n
1	54	622
2	11	132
3	7	85
4 ou mais	19	225

Fonte: Adaptada de Yarovoy et al. (2021).

% = Porcentagem e n = número bruto de tumores

Em 7% dos casos (82 tumores), devido à progressão do tumor, outros métodos de tratamento (braquiterapia, crioterapia, radiocirurgia estereotáxica) foram aplicados. 209 (93%) olhos foram preservados. 15 (7%) olhos foram enucleados devido ao crescimento contínuo do tumor, descolamento total de retina, hemorragia vítrea ou subatrofia do globo ocular. Com isso, foi concluído que a TTT é um método altamente eficaz para o tratamento de RB e pode ser usado para a destruição de pequenos focos primários e também de tumores residuais após a ineficácia de outros métodos locais.

4.6.1.4 Braquiterapia por placa

Nos casos de tumores maiores, nos quais não é possível realizar o tratamento por meio de crioterapia ou terapia a laser, a braquiterapia pode ser uma opção eficaz para o controle local. O radioisótopo mais comumente utilizado é o iodo-125, embora outros como irídio-192 e rutênio-106 também sejam eficazes (MERCHANT et al., 2004; SHIELDS et al., 2006).

Shields e colaboradores (2006), demonstraram em seu estudo que a braquiterapia com placa de iodo-125 proporciona um controle tumoral de 95% para retinoblastomas selecionados que não respondem à quimioterapia sistêmica ou terapia local. É importante salientar que complicações, como retinopatia por radiação e hemorragia vítrea leve, podem ocorrer, dependendo da localização, tamanho e extensão do tumor.

Pesquisadores do México descreveram o procedimento de braquiterapia por placa detalhadamente em um estudo. O procedimento terapêutico consistia na utilização de placas circulares contendo sementes de iodo-125 que emitem radiação diretamente para o tumor. As sementes foram fixadas na placa por meio de um planejamento realizado pelo médico previamente à cirurgia. Realizou-se uma oftalmoscopia indireta para identificar com precisão a localização da base tumoral. Em seguida, a área planejada foi marcada com tinta indelével. Caso o tumor estivesse localizado abaixo de algum músculo extraocular, este foi desinserido temporariamente para permitir a adaptação adequada da placa à curvatura ocular e colocação precisa na base do tumor (RAMÍREZ-PATIÑO et al., 2019).

Logo após, a placa foi suturada na esclera, parte branca do olho, permanecendo no local por cerca de 72 horas, emitindo radiação para o tumor. Posteriormente, a placa foi removida em outro procedimento cirúrgico. Durante a cirurgia, a região periocular foi higienizada e esterilizada, além de terem sido tomados cuidados para identificar com precisão a localização do tumor e garantir que a radiação atingisse somente o local necessário. Nos casos em que os músculos extraoculares foram temporariamente desinseridos para permitir a colocação correta da placa, estes foram reposicionados em sua posição original (RAMÍREZ-PATIÑO et al., 2019).

O referido estudo teve como resultado o êxito no controle do tumor em 5 dos 7 pacientes em que a braquiterapia por placa foi administrada, tendo assim 71,4% de sucesso.

4.6.2 Terapias Sistêmicas

Rodriguez-Galindo et al. (2015) cita em seu estudo a indicação da quimioterapia nos pacientes com doença extraocular, em pacientes com doença intraocular com características histológicas de alto risco após enucleação e nos pacientes com doença intraocular, em conjunto com terapias focais agressivas, para preservação ocular.

Drogas como carboplatina, etoposídeo, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, ifosfamida, topotecano (SHIELDS et al., 2016) e melfalano estão entre os agentes efetivos no tratamento do retinoblastoma (ZHENG et al., 2021).

No entanto, a quimioterapia possui inúmeros efeitos colaterais. Dentre eles a

mielossupressão, alopecia, anemia, neutropenia e infecções. Além disso, se for administrada por longos períodos de tempo, a quimioterapia pode ocasionar resistência aos medicamentos, aumentando as chances de reincidência e metástase do câncer (CHEN et al., 2018). Portanto, ainda é necessário buscar novas substâncias capazes de eliminar o câncer com poucos efeitos colaterais (CHEN et al., 2018; YIN et al., 2018).

Conforme mencionado anteriormente, a quimioterapia é utilizada para reduzir o tamanho do tumor, de modo que tratamentos focais possam ser aplicados com o intuito de consolidar o controle tumoral. Nesse cenário, a quimioterapia é normalmente administrada por via intravenosa, porém nos últimos anos a administração direta no olho por meio de cateterização da artéria oftálmica tem se tornado cada vez mais comum (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2015).

Ainda acerca do estudo acima, é mencionado que, caso o retinoblastoma seja bilateral, a terapia de primeira escolha para controlar a doença intraocular, prevenir metástases e reduzir o risco de outras neoplasias malignas de longo prazo é a quimioterapia intravenosa (IVC). Se a doença for unilateral, a quimioterapia intra-arterial (IAC) é frequentemente considerada, podendo ser uma opção de tratamento após falha na quimiorredução.

4.6.2.1 Quimioterapia intravenosa (IVC)

Para a utilização da IVC, Shields e colaboradores em 1997 desenvolveram um protocolo quimioterápico padrão, o programa VEC (vincristina-etoposídeo-carboplatina) e terapias adjuvantes, como crioterapia, fotocoagulação a laser, termoterapia, quimiotermodoterapia, braquiterapia com placa ou radioterapia de feixe externo. A VEC consiste em uma terapia combinada com três medicamentos, geralmente realizada em seis ciclos e que produz resultados satisfatórios em pacientes com câncer avançado quando combinado com métodos terapêuticos focais, como visto no estudo de Shah (2013).

A quimioterapia intravenosa é atualmente indicada para pacientes com RB bilateral, mutação da linhagem germinativa confirmada, histórico familiar de RB ou suspeita de invasão do nervo óptico ou coróide (SHIELDS et al., 2014; ANCONA-LEZAMA et al., 2020). Também é recomendada para pacientes com menos de 6 kg que aguardam o ganho de peso para iniciar a quimioterapia intra-arterial, sendo

conhecida nesse caso como estratégia ponte (ABRAMSON et al., 2016; ANCONA-LEZAMA et al., 2020).

Em um estudo realizado por Fabian et al. (2017) em que analisou 52 pacientes do grupo D classificados de acordo com a ICRB, a abordagem de IVC primária para os olhos do grupo D, juntamente com tratamentos adjuvantes conforme necessário, foi considerada segura e eficaz, alcançando uma taxa de salvamento ocular de 63%, sem ocorrência de metástase a partir do retinoblastoma intraocular e sem registros de mortes.

Apesar disso, vale ressaltar o efeito prejudicial do IVC em crianças: como os olhos com disseminação vítreo-sub-retiniana são menos sensíveis ao tratamento com IVC, essa terapia pode não ser eficaz em casos de tumores avançados. Além disso, a IVC está associada a certas reações adversas: a carboplatina é conhecida por causar ototoxicidade e o etoposídeo tem o potencial de causar leucemia linfoblástica aguda (CHEN et al., 2018) secundária anos após a terapia. Esses efeitos podem ser evitados quando se opta pela quimioterapia intravítrea, conforme afirmado por Abramson et al. (2016).

4.6.2.2 Quimioterapia intra-arterial (IAC)

A quimioterapia intra-arterial foi utilizada pela primeira vez por Akihiro Kaneko em 1990, com o intuito de tratar o RB intraocular. Atualmente essa modalidade de tratamento é muito recomendada pelos pesquisadores para o tratamento do retinoblastoma unilateral, tornando-a a primeira opção de tratamento tanto para a terapia primária quanto para a de salvamento dos pacientes (ANCONA-LEZAMA et al., 2020). São administrados de 1 a 3 quimioterápicos por um micro cateter na artéria oftálmica mensalmente por 3 meses (total de 3 sessões) (SHIELDS et al., 2014; ANCONA-LEZAMA et al., 2020).

Zheng e pesquisadores em um estudo de 2021 utilizaram, para a realização da IAC, os compostos melfalano, carboplatina, topotecano ou a combinação desses agentes associados a terapias focais como a TTT, ou a crioterapia. Os resultados obtidos no estudo foram excelentes, com 100% de regressão dos tumores cavitários, das sementes vítreas e a preservação de todos os olhos tratados, demonstrando então que a IAC pode ser efetiva no tratamento de retinoblastomas que apresentam histórico de pouca resposta ao tratamento com IVC.

No geral, esta tem vantagens significativas sobre a intravenosa como uma melhor taxa de sucesso global (SHIELDS et al., 2016). No entanto, segundo um estudo feito por Chen (2018), independentemente das vantagens em relação ao controle do tumor, a IAC possui um risco maior de complicações locais maiores pela alta concentração de drogas químicas no olho, por isto, não é recomendada para crianças com idade inferior a 6 meses na maioria dos centros médicos.

Ancona-Lezama (2020) cita ainda que a IAC é um procedimento caro e de complexa realização, não sendo uma opção viável para os países em desenvolvimento. Ademais, a técnica apresenta diversas desvantagens, tais como o aumento da toxicidade vascular no olho com melhor visão e eficiência limitada no tratamento de metástases pré-existentes, o que pode aumentar a taxa de mortalidade infantil (SHIELDS et al., 2014; DALVIN et al., 2018).

4.6.2.3 Quimioterapia intravítrea

Apesar dos avanços no tratamento contra o RB, o principal desafio atual é a presença das sementes vítreas, que podem ocasionar o surgimento de novos tumores (XUE et al., 2019).

A utilização de quimioterapia intravítrea revolucionou o tratamento de retinoblastoma intraocular em estágio avançado, uma vez que o uso do melfalano intravítreo possibilitou o controle de sementes tumorais vítreas de difícil tratamento, resultando em uma maior quantidade de olhos preservados (BOGAN et al., 2021). A vantagem da quimioterapia intravítrea é auxiliar na manutenção do globo ocular e evitar a enucleação (SHIELDS et al., 2014; ANCONA-LEZAMA et al., 2020).

Segundo o estudo realizado por Khaqan e colaboradores (2021) em 105 olhos com retinoblastoma unilateral, foi observado que uma única dose intravítrea do composto melfalano foi capaz de promover a regressão completa das sementes vítreas em 23,8% dos casos. Em 29,5% dos olhos foram necessárias 3 doses intravítreas para a regressão completa, enquanto que 32,4% dos casos necessitaram de 6 doses para a obtenção da completa regressão das sementes

ACRESCENTAR
O GRUPO DE PACIENTES

No entanto, há a existência de uma dificuldade: o cloridrato de melfalano (MH) se degrada rapidamente em solução, aumentando a complexidade logística em relação ao tempo entre a preparação do medicamento e a administração intravítrea

sob anestesia para o retinoblastoma. Então, foi testada por Bogan e pesquisadores (2021) (PGFM), esta que possui maior estabilidade e pode, portanto, melhorar o acesso e a adoção da quimioterapia intravítrea, permitindo que mais crianças mantenham seus olhos.

No referido estudo foram administradas 30 µg e 40µg de melfalano via injeção intravítrea e 25µg e 30µg da formulação sem propilenoglicol. As injeções não foram aplicadas se o paciente ainda estivesse recebendo IAC concomitante, pois é utilizada a mesma medicação anteriormente citada. Os resultados obtidos mostraram então um sucesso de 96,2% no grupo tratado com PGFM e de 93,8% no tratado com MH. Portanto, o PGFM foi considerado mais estável, sem perder a eficácia, o que o torna um excelente substituto para o MH, e, com isso, aumentar o uso da quimioterapia intravítrea em pacientes acometidos pelo retinoblastoma (BOGAN et al., 2021).

4.6.3 Terapias Locais

4.6.3.1 Radioterapia por feixe externo (EBRT)

Anteriormente à década de 1990, o tratamento predominante do retinoblastoma era a enucleação e a radioterapia de feixe externo (EBRT). No entanto, esses métodos estão associados a numerosas complicações, incluindo perda de visão e efeitos colaterais tóxicos severos (CHEN et al., 2018).

Acerca disso, Kleinerman e pesquisadores (2005) mencionam que a predisposição hereditária ao RB eleva consideravelmente a probabilidade de desenvolvimento de um segundo câncer ao longo da vida da criança acometida. A EBRT ainda amplia o risco de tumores surgirem na área irradiada. Por isso, a EBRT caiu em desuso e foi substituída pela quimioterapia como tratamento primário para o RB intraocular. Por essa razão a EBRT caiu em desuso, sendo ela substituída pela quimioterapia como tratamento primário para o RB intraocular, exceto em situações onde há invasão extraocular (KLEINERMAN et al., 2005; CALESTINE et al., 2015).

4.6.3.2 Enucleação

Em situações extremas, quando a doença está muito avançada e não há perspectiva de uma boa função visual, pode-se considerar a realização da enucleação

(GOMBOS, 2012). O procedimento é realizado cuidadosamente para evitar a disseminação da malignidade para a órbita. Adicionalmente, é recomendado remover uma seção longa do nervo óptico (10-15 mm) juntamente com o globo ocular para um estadiamento adequado e para obter melhores resultados em caso de envolvimento do nervo óptico (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2015). Geralmente, um implante orbitário é instalado durante o mesmo procedimento (SHIELDS et al., 2001; NAIK et al., 2015). Após a enucleação, caso seja identificada a presença de características de alto risco, por meio da histopatologia, a criança precisará receber seis ciclos de quimioterapia adjuvante para prevenir a ocorrência de metástases à distância (SHAH et al., 2013).

Segundo Rodriguez-Galindo et al. (2015), o retinoblastoma unilateral dos grupos D e E pode ser tratado com enucleação ou conservação do globo ocular com IVC e/ou IAC. No entanto, o estudo coorte feito por Zhou e colaboradores (2022) com 1678 pacientes dos grupos D e E diagnosticados entre os anos de 2006 e 2016 em 31 províncias chinesas mostra que pacientes com doença bilateral cujo foi classificado como grupo E e que inicialmente foram submetidos a terapias de preservação ocular apresentaram uma sobrevida geral pior do que aqueles que foram submetidos a uma enucleação primária, com a ocorrência de 69 mortes (17%) no grupo de preservação do olho, enquanto houveram 12 mortes (13%) no grupo de enucleação primária.

A realização da análise histopatológica após a enucleação é uma medida importante para auxiliar o oncologista a determinar o curso do tratamento. Caso sejam identificadas características indicativas de invasão do nervo óptico, coróide ou extravasamento ocular, a quimioterapia intravenosa é indicada para evitar a ocorrência de metástase. Por outro lado, caso essas características não sejam detectadas, a enucleação pode ser suficiente como medida curativa, sem a necessidade de tratamentos adicionais (ANCONA-LEZAMA et al., 2020).

4.8 IMPACTO SOCIAL E PSICOLÓGICO

O retinoblastoma não afeta apenas o paciente, mas pode impactar toda a família. É comum que os pais enfrentam dificuldades emocionais, incluindo ansiedade, depressão e estresse. Além disso, o diagnóstico e o tratamento podem causar um grande impacto financeiro e prático para a família, especialmente se houver necessidade de viagens frequentes para tratamento. De acordo com um estudo feito

por Collins e outros pesquisadores (2019), o impacto psicológico do retinoblastoma nos pais revelou depressão (73%), ansiedade (64%) e/ou estresse (100%), e no paciente revelou déficits em questões de qualidade de vida.

É importante que os profissionais de saúde reconheçam e abordem as necessidades emocionais e práticas da família, além do tratamento médico da criança com retinoblastoma. O apoio psicológico e financeiro pode ajudar a aliviar o fardo dessa doença para a família e melhorar a qualidade de vida de todos os envolvidos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Em conclusão, a pesquisa sobre o retinoblastoma evidencia a complexidade da biologia do câncer e a necessidade de diagnóstico precoce e tratamento adequado. A aplicação de terapias multimodais, incluindo quimioterapia, terapias focais e cirurgia, tem melhorado significativamente as taxas de sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes com retinoblastoma.

É válido ressaltar que, apesar dos avanços no tratamento do retinoblastoma, a taxa de sobrevida geralmente não ultrapassa 30% nos países subdesenvolvidos, o que destaca a necessidade de abordagens mais eficazes e com menor custo para essa enfermidade. Diversos fatores estão associados a esse cenário, incluindo a falta de conscientização da população e dos profissionais de saúde sobre os riscos decorrentes do tratamento tardio, a dificuldade de acesso aos serviços de saúde e questões socioeconômicas que frequentemente levam a uma adesão inadequada, como a recusa da família em submeter o paciente à enucleação e o abandono do tratamento. Com isso, outras alternativas devem ser buscadas por estudos atuais, estas preferencialmente de baixo custo, a fim de que as taxas de sobrevida dos pacientes sejam elevadas também nos países em desenvolvimento, tais quais em países desenvolvidos.

A revisão também evidencia que, apesar dos avanços recentes no diagnóstico e tratamento, a maioria das práticas realizadas pelos principais centros especializados foram descritas há mais de 25 anos. Isso pode ser atribuído à raridade da doença e/ou à eficácia dos métodos utilizados. Contudo, com o advento da medicina personalizada e da genética, estas têm permitido uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento do retinoblastoma, o que pode levar a terapias mais específicas e eficazes. Então, é imprescindível que se haja estudos que priorizem a questão da diminuição dos efeitos colaterais para o paciente acometido, tendo em vista que mesmo com tanto avanço tecnológico, os métodos terapêuticos ainda são muito invasivos e que há uma escassez de estudos que abordem sobre terapias alternativas que sejam menos invasivas do que as utilizadas nas últimas décadas.

Diante disso, é crucial realizar ações para conscientizar a população e os profissionais de saúde sobre a importância do diagnóstico precoce, além de desenvolver políticas públicas que garantam o acesso adequado aos serviços de saúde, visando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com

retinoblastoma. Assim, é válido continuar investindo em pesquisa científica e no desenvolvimento de novas terapias para aprimorar a abordagem clínica dessa doença rara, porém devastadora.

6 CONCLUSÃO

- Embora tenham ocorrido avanços no diagnóstico e tratamento do retinoblastoma, a maioria das práticas ainda utilizadas pelos principais centros especializados foram descritas há mais de 25 anos.
- A taxa de sobrevida dos pacientes em países subdesenvolvidos não ultrapassa 30%, ressaltando a necessidade de abordagens mais eficazes e acessíveis em termos de custos para tratar essa doença.
- É essencial realizar estudos que priorizem a redução dos efeitos colaterais nos pacientes, uma vez que, apesar dos avanços tecnológicos, os métodos terapêuticos ainda são muito invasivos e causam efeitos colaterais muito fortes para os pacientes acometidos.
- Deve-se promover a conscientização da população e dos profissionais de saúde acerca da importância do diagnóstico precoce, bem como desenvolver políticas públicas que assegurem o acesso adequado aos serviços de saúde, com o intuito de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com retinoblastoma.

REFERÊNCIAS

ABRAMSON, David H; FRANK, Christopher M et al. Presenting signs of retinoblastoma. **The Journal of Pediatrics**, v. 132, n. 3, p. 505–508, 1998.

ABRAMSON, David H. et al. Intra-arterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) for group D retinoblastoma. **Public Library of Science**, v. 11, n. 1, p. e0146582, 2016.

ABRAMSON, David H. et al. Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (tandem therapy). **Public Library of Science**, v. 11, n. 6, p. e0156806, 2016.

ALALI, Alaa; KETLE, Stephanie; GALLIE, Brenda et al. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. **Asia-Pacific Journal of Ophthalmology**, v. 7, n. 3, p. 160-168, 2018.

ALBERT, Daniel M. Historic Review of Retinoblastoma. **Ophthalmology**, v. 94, n. 6, p. 654-662, 1987.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Retinoblastoma Stages**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/retinoblastoma/detection-diagnosis-staging/staging.html>> Acesso em: 20 de março de 2023.

ANCONA-LEZAMA David; DALVIN, Lauren A; SHIELDS, Carol L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 68, n. 11, p. 2356-2365, 2020.

ANCONA-LEZAMA, David et al. Ophthalmic vascular events after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Real-world comparison between primary and secondary treatments. **Retina**, v. 39, n. 12, p. 2264-2272, 2019.

BARBOSA, Annamaria Ciminelli; MAGALHÃES-BARBOSA, Maria Clara et al. Incidence of retinoblastoma in children and adolescents in Brazil: A population-based study. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10 n. 1 p.1-9, 2022.

BARTUMA, Katarina et al. A 10-year experience of outcome in chemotherapy-treated hereditary retinoblastoma. **Acta Ophthalmologica**, v. 92, n. 5, p. 404-411, 2014.

BERRY, Jesse L. **Retinoblastoma: Clinical presentation, evaluation, and diagnosis**. Disponível em: <<https://www.medilib.ir/uptodate/show/6275>>. Acesso em: 16 de março de 2023.

BOGAN, Carley M; PIERCE, Janete M. et al. Intravitreal melphalan hydrochloride vs propylene glycol-free melphalan for retinoblastoma vitreous seeds: Efficacy, toxicity and stability in rabbits models and patients. **Experimental Eye Research**, v.204, p. 1-10, 2021.

CALESTINE, Anderson M; FREITAS, Cleiton A. et al. A Importância da Triagem Neonatal no Retinoblastoma - Relato de Caso. **Jornal Paranaense de Pediatria**, v. 16, n.1, p. 13-16, 2015.

CARRIÈRE, Catherine; GORE, A. Jesse et al. Deletion of Rb Accelerates Pancreatic Carcinogenesis by Oncogenic Kras and Impairs Senescence in Premalignant Lesions. **Gastroenterology**, v. 141, n. 3, p.1091-1101, 2011.

CHÉVEZ-BARRIOS, Patricia; CHINTAGUMPALA, Murali et al. Response of Retinoblastoma With Vitreous Tumor Seeding to Adenovirus-Mediated Delivery of Thymidine Kinase Followed by Ganciclovir. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 31, p. 7927-7935, 2005.

CHEN, Qiuying et al. Comparison between intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a meta-analysis. **BMC Cancer**, v. 18, n. 486, p. 1-10, 2018.

COLLINS, Mary Louise; BREGMAN, Jana et al. Depression, anxiety, and stress in parents of patients with retinoblastoma. **American Journal of Ophthalmology**, v. 207, p. 130-143, 2019.

DALVIN, Lauren A. et al. Ophthalmic vascular events after primary unilateral intraarterial chemotherapy for retinoblastoma in early and recent eras. **Ophthalmology**, v. 125, n. 11, p. 1803-1811, 2018.

DE GRAAF, Pin, GORICKE, Sophia et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. **Pediatric Radiology**, v. 42, n. 1, p. 2-14, 2012.

DICK, Frederick A, RUBIN, Seth M. Molecular mechanisms underlying RB protein function. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 14, n. 5, p. 297-306, 2013.

DI FIORE, Riccardo; D'ANNEO, Antonella et al. RB1 in cancer: different mechanisms of RB1 inactivation and alterations of pRb pathway in tumorigenesis. **Journal of Cellular Physiology**, v. 28, p. 1676-1687, 2013.

DIMARAS, Helen et al. Retinoblastoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v.1 n. 1 p. 15021, 2015.

DIMARAS, Helen; CORSON, Timothy W. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review. **Journal of Neuroscience Research**, v. 97, n. 1, p. 29-44, 2019.

DO, Jiun L, DO, Brian et al., Optical coherence tomography for diagnosis and management of retinoblastoma. **Advances in Ophthalmology and Optometry**, v. 2, n. 1, p. 101-118, 2017.

DVORAK, LuAnn, RUSSELL, Stephen R. Retinal drawing: a lost art of medicine. **The Permanente Journal**, v. 15, n. 3, p. 74-75, 2011.

ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **REME - Revista Mineira de Enfermagem**. [online]. v. 18, n.1, p. 9-11, 2014.

FABIAN, Ido D; ONADIM, Zerrin et al. Primary intravenous chemotherapy for group D retinoblastoma: a 13-year retrospective analysis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 101, p. 82-88, 2017.

FABIAN, Ido D; ONADIM, Zerrin et al. The management of retinoblastoma. **Oncogene**, v. 37, n. 12, p. 1551-1560, 2018.

FELICIANO, Suellen Valadares Moura; SANTOS, Marceli de Oliveira; POMBO-DE-OLIVEIRA, Maria S. Incidência e Mortalidade por Câncer entre Crianças e Adolescentes: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 3, p. 389-396, 2019.

FREITAS, João Alberto Holanda de; ABREU, Hélio Fernando Heitmann de; PALAZZI, Maristela Amaral. Rhegmatogenous retinal detachment after successful treatment of retinoblastoma. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 69, n. 4, p. 247-251, 2010.

GOMBOS, Dan S. Retinoblastoma in the perinatal and neonatal child. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 17, n. 4, p. 239-242, 2012.

INCA. **Retinoblastoma**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil/especificos/retinoblastoma>> Acesso em: 02 de fevereiro de 2023.

JACKSON E. Report of the committee to investigate and revise the classification of certain retinal conditions. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 24, p. 38-39, 1926.

KENDALL, Cynthia J. et al. Diagnostic ophthalmic ultrasound for radiologists. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 327-365, 2015.

KHAQAN, Hussain A. et al. Outcomes of intravitreal melphalan for vitreous seedings in retinoblastoma resistant to systemic chemotherapy. **Pediatric Hematology Oncology Journal**, v. 6, n.1, p. 22-25, 2021.

KIM, Jonathan W; AZIZ, Hassan A. et al. Treatment Outcomes of Focal Laser Consolidation during Chemoreduction for Group B Retinoblastoma. **Ophthalmology Retina**, v.1, n.5, p.361-368, 2017.

KLEINERMAN, Ruth A; TUCKER, Margareth A. et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 10, p. 2272-2279, 2005.

KNUDSON, Alfred George. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 68, p. 820-823, 1971.

KUYVEN, Nathalia G. Estudo de Pacientes Primariamente Eucleados por Retinoblastoma Unilateral Intraocular Avançado, no Instituto Nacional de Câncer- Rio de Janeiro, no período de 1997 - 2015: Revisão Histopatológica e Fatores Associados ao Prognóstico. **Instituto Nacional de Câncer**. 2017.

LIAO, Ching-Chung et al. RB-E2F1 complex mediates DNA damage responses through transcriptional regulation of ZBRK1. **The American Society for Biochemistry and Molecular Biology**, v. 285, n. 43, p. 33134- 33143, 2010.

LIN, Frank Y; CHINTAGUMPALA, Murali M. Neonatal Retinoblastoma. **Clinics in Perinatology**, v. 48, n. 1, p. 53-70, 2021.

MANJANDAVIDA, Fairouz P; HONAVAR, Santosh G. et al. Management and outcome of retinoblastoma with vitreous seeds. **Ophthalmology**, v. 121, n. 2, p. 517-524, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância: Detecção e Intervenção Precoce para a Prevenção de Deficiências Visuais**. Disponível em: <
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_saude_ocular_infancia.pdf> Acesso em: 28 de março de 2023.

MURTHY, R; HONAVAR, Santosh G et al. Retinoblastoma. **Modern Ophthalmology**, p. 849-859, 2004.

NAIK, AS; Jyothi S, Shah PK. Retinoblastoma: A comprehensive review. **Kerala Journal of Ophthalmology**, v. 28, p. 164-170, 2016.

PALAZZI, Maristela A; STEPHAN, Celso et al. Retinoblastoma Diagnosis: A Proposal Based on the Experience of Centro Infantil Boldrini, Brazil. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 30, n. 5, p. 379-385, 2013.

PALAZZI, Maristela A; ABREU, Hélio Fernando Heitmann de et al; Tomografia de coerência óptica na avaliação do retinoblastoma macular. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 74, n. 5, p. 275-278, 2015.

PANDEY, Achyut N. Retinoblastoma: An overview. **Saudi Journal of Ophthalmology**, v. 28, p. 310-315, 2014.

PARÉ, Guy et al. Synthesizing information systems knowledge: A typology of literature reviews. **Information & Management**, v. 52, n. 2, p. 183-199, 2015.

PAVLIN, C. J.; SHERAR, M. D et al. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. **Ophthalmology**, v. 97, n. 2, p. 244-250, 1990.

PRAJANTAWANICH, Kaewpanpat et al. Clinical outcomes and prognosis of Thai retinoblastoma patients. **Pediatrics International**, v. 63, n. 6, p. 671-677, 2021.

RAMIREZ-PATIÑO, Lorena et al. Braquiterapia ocular en el tratamiento del retinoblastoma. Experiencia en el Hospital Infantil de México. **Revista Mexicana de Oftalmología**, v. 93, n. 4, p. 194-199, 2019.

RAO, Raksha; HONAVAR, Santosh G. Retinoblastoma. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 84, n. 12, p. 937-944, 2017.

RAZEK, Ahmed Abdel Khalek Abdel; ELKHAMARY, Sahar et al. Differentiation between benign and malignant orbital tumors at 3-T diffusion MR-imaging. **Neuroradiology**, v. 53, n. 7, p. 517-522, 2011.

REYNOLDS, Margareth et al. Developmental Delay and School Performance Among Retinoblastoma Survivors: Development/school morbidity among retinoblastoma survivors. **American Journal of Ophthalmology**, v. 229, p. 266-273, 2021.

RODRIGUES, Karla E. S.; LATORRE, Maria do Rosário D; CAMARGO, Beatriz de. Atraso diagnóstico do retinoblastoma. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n.6, p. 511-516, 2004.

RODRIGUEZ-GALINDO, Carlos; ORBACH, Darren B; VANDERVEEN, Deborah. Retinoblastoma. **Pediatric Clinics of North America**, v.62. n.1, p. 201-223, 2015.

ROOTMAN, Daniel B; GONZALEZ, Efren et al. Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 97, n. 1, p. 59-65, 2013.

RUSHLOW, Diane E; MOL, Berber M; KENNETT, Jennifer Y, DIMARAS, Helen et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 4, p. 327-334, 2013.

SANTOS, Cristina; COUTINHO, Inês et al. 10 anos de experiência no tratamento de retinoblastoma. **Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia**, v. 39, n. 2, p. 97-102, 2015.

SHAH, Parag K; NARENDRAN, Venkatapathy & NARENDRAN, Kalpana. Outcomes of Intra and Extraocular Retinoblastomas from a Single Institute in South India. **Ophthalmic Genetics**, v. 36, n. 3, p. 248 - 250, 2013.

SHIELDS, Carol L; SHIELDS, Jerry A. et al. Combined Chemoreduction and Adjuvant Treatment for Intraocular Retinoblastoma. **Ophthalmology**, v. 104, n. 12, p. 2101-2111, 1997.

SHIELDS, Carol L. et al. Thermotherapy for retinoblastoma. **Archives of Ophthalmology**, v.117, n.7, p.885-893, 1999.

SHIELDS, Carol L; SHIELDS, Jerry A. et al. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: Long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. **Ophthalmology**, v. 108, p. 2116-2121, 2001.

SHIELDS, Carol L; MASHAYEKI, Arman et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. **American Academy of Ophthalmology**, v. 113, n. 12, p. 2276-2280, 2006.

SHIELDS, Carol L; FULCO, E. M. et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. **Eye**, v. 27, n. 2, p. 253-264, 2013.

SHIELDS, Carol L. et al. Targeted retinoblastoma management: When to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 25, p. 374-385, 2014.

SHIELDS, Carol. L. et al. Unilateral Retinoblastoma Managed with Intravenous Chemotherapy Versus Intra-Arterial Chemotherapy. Outcomes Based on the International Classification of Retinoblastoma. **Asia-Pacific Journal of Ophthalmology**, v. 5, n. 2, p. 97-103, 2016.

SCHOUTEN-VAN, Meeteren; VAN DER VALK, P. et al. Histopathologic features of retinoblastoma and its relation with in vitro drug resistance measured by means of the MTT assay. **Cancer**, v. 92, n. 11, p. 2933-2940, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Teste do reflexo Vermelho: documento científico. **Grupo de Trabalho em Oftalmologia Pediátrica**, n.2, p.1-5, 2018.

SOLIMAN, Sameh E, VANDENHOVEN, Cynthia et al. Optical coherence tomography-guided decisions in retinoblastoma management. **Ophthalmology**, v. 124, n. 6, p. 859-872, 2017.

VERA CRUZ, Raquel dos Santos. Retinoblastoma. Oncologia: uma abordagem multidisciplinar. **Recife: Carpe Diem Edições e Produções Ltda**, 2015.

XUE, Kang et al. Ocular toxicity of intravitreal melfalano for retinoblastoma in Chinese patients. **BMC Ophthalmology**, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2019.

YAROVOY, Andrey A. et al. Transpupillary laser thermotherapy of retinoblastoma. **Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology**, v. 8, n. 3, p. 43-49, 2021.

YIN, Li; SUN, Zhaohui et al. Methyl eugenol induces potent anticancer effects in RB355 human retinoblastoma cells by inducing autophagy, cell cycle arrest and inhibition of PI3K/mTOR/Akt signalling pathway. **Journal of Balkan Union of Oncology**, v. 23, n. 4, p. 1174-1178, 2018.

YOUSEF, Yacoub A; SHROFF, Manohar et al. Detection of optic nerve disease in retinoblastoma by use of spectral domain optical coherence tomography. **Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, v. 16, n. 5, p. 481-483, 2012.

ZHENG, Yuxi; FROEHLER, Michael T. et al. Intra-arterial Chemotherapy as Primary Treatment for Cavitory Retinoblastoma: Excellent Response in Eight Tumors. **Ophthalmology Retina**, v.5, n.5, p. 479-485, 2021.

ZHOU, Chuandi; WEN, Xuyang et al. Preserving Therapies for Advanced Retinoblastoma: A Multicenter Cohort of 1678 Patients in China. **Ophthalmology**, v. 129, n. 2, p. 209-219, 2022.