

RETINOBLASTOMA: ATUALIZAÇÃO SOBRE AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E TRATAMENTO

RETINOBLASTOMA: DIAGNOSTIC EVALUATION AND TREATMENT UPDATE

Eduardo Assis Brasil¹, Eduardo L. Bencke¹,
Francesca Fiori Canevese¹, Flávio Romanni^{2,3}

¹ Acadêmico de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de
Medicina da PUCRS ² Médico Oftalmologista do Serviço de Oftalmologia
do Hospital São Lucas da PUCRS ³ Professor da Escola de
Medicina da PUCRS

RESUMO

Introdução: O retinoblastoma corresponde a 15% de todos os tumores que ocorrem no primeiro ano de vida. Avaliações oftalmológicas periódicas desde o nascimento até a primeira infância fazem parte do rastreamento proposto para a neoplasia. Quando diagnosticado no início de seu desenvolvimento, apresenta grandes chances de cura.

Métodos: Revisão de literatura referente à fisiopatologia, epidemiologia, características clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico de retinoblastoma, por meio de pesquisa no PubMed, de artigos publicados durante os últimos sete anos.

Resultados: Desde 2003, a Classificação Internacional do Retinoblastoma vem sendo considerada a mais atualizada e lógica para estabelecer o estadia-

mento do tumor, pois consegue correlacionar-se com a estratégia terapêutica. O tratamento do retinoblastoma evoluiu muito. Observa-se grande avanço da quimioterapia. A radioterapia externa, por muito tempo considerada primeira linha, já não é mais usada, especialmente pelo risco de favorecer o surgimento de outras neoplasias nos pacientes com mutação germinativa no gene RB1.

Conclusão: O retinoblastoma, apesar de considerado neoplasia rara, corresponde a parcela importante dos tumores da infância, especialmente nos primeiros anos de vida, e pode ser fatal se não for corretamente diagnosticado e manejado. A avaliação diagnóstica, classificação e o tratamento do tumor evoluíram muito nos últimos anos. Destaca-se, nesse cenário, o aprimoramento das técnicas de quimioterapia (intra-artéria oftálmica, intravítreo e sistêmica) e o avanço nos estudos em relação aos danos associados a radioterapia externa, que no momento apresenta indicações restritas. A necessidade de realizar rastreamento na infância segue sendo a melhor forma de diagnosticar alterações características da neoplasia precocemente. Com diagnóstico precoce e tratamento correto, o prognóstico de melhora e a sobrevida pode ser superior a 90%.

Palavras-chave: retinoblastoma, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Retinoblastoma accounts for 15% of tumors that occur in the first year of life. Periodic ophthalmic examinations from birth to early childhood are considered a screening for neoplasia. When retinoblastoma is diagnosed early in its development, it presents great chances of cure.

Methods: Review of literature on pathophysiology, epidemiology, clinical aspects, diagnosis, treatment and prognosis of retinoblastoma, through PubMed research, of articles published during the last seven years.

Results: Since 2003, an International Classification of Retinoblastoma has been more rigorously applied to establish tumor staging, since it is possible to correlate it with a therapeutic strategy. Treatment of retinoblastoma has

greatly improved. A great advance of chemotherapy is observed. External radiotherapy, for example, is no longer used, especially because of the risk of other cancers arising in patients with germline mutation in the RB1 gene.

Conclusion: Although it is a rare neoplasia, retinoblastoma represents an important percentage of the cancers in childhood, especially in the first years of life. It is fatal if not well diagnosed and treated. A diagnostic evaluation, classification and treatment of the tumor has evolved a lot in the past few years. In this scenario, the improvement of chemotherapy techniques (intra-arterial technique, intravitreal and systemic) is highlighted. Furthermore, new studies have shown the damage associated with external radiotherapy, which at the moment has restricted indications. The need for screening in childhood is the key to early diagnose. With early diagnosis and correct treatment, prognosis of survival improves and may exceed 90%.

Keywords: retinoblastoma, diagnoses, treatment.

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é um câncer raro, geralmente iniciado por mutação bialélica do gene do retinoblastoma (RB1) em uma única célula retiniana em desenvolvimento, provavelmente um fotorreceptor do cone. A herança de um alelo mutante RB1 predispõe fortemente indivíduos a desenvolver esse tumor, que se formam após o segundo alelo RB1 sofrer mutação (1).

Na forma herdada, uma mutação no gene RB1 na linhagem germinativa é associada com múltiplos tumores em ambos os olhos. Além disso, nesta forma, todas as células do indivíduo possuem alteração, fazendo com que o RB hereditário esteja associado a um alto risco (até 50%) de surgimento de outros tumores (especialmente o osteossarcoma). Na forma esporádica, ambos os alelos RB1 mutam em uma célula, que leva a um único tumor unilateral e a mutação ocorre somente nas células retinianas. Na grande maioria dos retinoblastomas, uma célula retiniana RB1 - / - sofre uma pro-

liferação limitada e forma uma retinoma benigno, entretanto apenas 5% dos pacientes têm retinoma sem retinoblastoma (2). A neoplasia maligna vai se desenvolver após alterações genéticas ou epigenéticas que levam à proliferação descontrolada, pela ausência da função de supressão tumoral da proteína do retinoblastoma (pRB) (1).

Um pequeno subconjunto de tumores (<2%) não é causado pela inativação de RB1, mas são a consequência da amplificação do oncogene MYCN. Estes tumores RB1 + / + MYCN são sempre unilaterais, são diagnosticados em crianças muito mais jovens do que tumores RB1 - / - unilaterais e têm uma morfologia distinta, refletindo um subtipo único (3).

A idade média do diagnóstico do retinoblastoma situa-se entre 18 e 20 meses de vida, sendo geralmente mais precoce nos casos de doença bilateral. O retinoblastoma é geralmente detectado pela primeira vez quando o tumor branco é visível através da pupila (leucocoria) ou bloqueia a visão. Quando diagnosticado cedo, o tratamento rápido pode curar o câncer e salvar o(s) olho(s) e a visão. No entanto, o diagnóstico tardio pode levar à invasão de tecidos adjacentes, como o nervo óptico, a úvea ou a esclera, levando a um pior prognóstico. Eventualmente, a neoplasia pode metastatizar, especialmente para a medula óssea, ou para o cérebro (diretamente ou através do líquido cefalorraquidiano), sendo o prognóstico bem reservado (1).

Metodologia

Este artigo é uma revisão bibliográfica realizada entre os anos de 2011 até 2018 sobre retinoblastoma. Para tal, realizou-se a pesquisa de artigos científicos de revisão e artigos originais, dos últimos sete anos, em inglês, com acesso na íntegra ao conteúdo do artigo, nas bases de dados PubMed.

A pesquisa foi realizada utilizando os termos cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde (DeCS) desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library

of Medicine (MeSH). As palavras-chave utilizadas na busca foram “retinoblastoma”, “chemotherapy”, “enucleation”, “retinoblastoma classification”.

Os critérios de inclusão para os artigos encontrados foram: publicação com no máximo sete anos, em língua inglesa, com acesso livre, que abordassem fisiopatologia, epidemiologia, características clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico de retinoblastoma. Foram excluídos os artigos que não contemplaram esses assuntos ou que não contemplaram os demais critérios de inclusão.

Epidemiologia

O retinoblastoma corresponde de 10 a 15% de todos os cânceres que ocorrem no 1º ano de vida e é o tumor intraocular primário maligno mais comum da infância. Apresenta incidência similar em ambos os sexos e não há diferença significativa entre raças (4). Esse tumor é diagnosticado em aproximadamente 8.000 crianças a cada ano em todo o mundo. É uma doença curável e, em países de alta renda, tem uma sobrevivência de mais de 95%. No entanto, a sobrevivência global é de apenas 30% devido à baixa consciência pública e médica dos perigos do tratamento tardio, ao difícil acesso aos cuidados de saúde e questões socioeconômicas, que levam a uma má adesão, incluindo a recusa da família em remover o(s) olho(s), enucleação, e ao abandono do tratamento (1).

Manifestações clínicas

A leucocoria (figura 1) é o sinal mais comumente encontrado nos pacientes diagnosticados com retinoblastoma, conforme consta na literatura. Estima-se que esteja presente em 60% dos casos no momento do diagnóstico. Ressalta-se que a presença deste achado é uma característica da doença diagnosticada em estágios mais avançados, já com manifestações clínicas facilmente perceptíveis. Os demais pacientes apresentam manifestações menos comuns: estrabismo, redução da acui-

dade visual, hifema, proptose, celulite orbitária, anisocoria, hemorragia vítrea, glaucoma e inflamação ocular (1,2).

A apresentação clínica do retinoblastoma depende, dentre tantos fatores, do padrão de crescimento tumoral, do grau de vascularização e da presença de calcificações vítreas. O padrão de crescimento encontrado pode ser endofítico (crescimento do tumor para o vítreo), exofítico (o tumor que se desenvolve, no espaço sub-retiniano), ou misto, quando ocorre associação dos padrões supracitados. Excepcionalmente, pode ocorrer a forma de infiltração difusa, sem evidência clara de formação tumoral ou presença de calcificações. (1,2)

Diagnóstico

O diagnóstico de retinoblastoma não requer confirmação por exame histopatológico, sendo a oftalmoscopia indireta com pupila farmacologicamente dilatada geralmente suficiente para estabelecê-lo. Observa-se uma massa branco-acinzentada, de aspecto friável no fundo do olho.

É importante ressaltar que a biópsia apresenta risco de disseminação tumoral. A ultrassonografia ocular pode identificar calcificação, uma característica do tumor, auxiliando na definição diagnóstica. A ressonância magnética costuma ser solicitada afim de avaliar a invasão do nervo óptico e a presença de retinoblastoma trilateral (pinealoblastoma e outros tumores intracranianos associados a mutação RB1). Não é aconselhável realizar Tomografia Computadorizada nestes pacientes, pois a radiação pode induzir o desenvolvimento de outros cânceres primários nos portadores de mutação (5).

Rastreamento

Avaliações oftalmológicas periódicas são preconizadas em todos pacientes pediátricos, independente de haver história familiar de retinoblastoma na família, a fim de rastrear alterações iniciais e proporcionar o diagnóstico precoce da neoplasia. O rastreamento bem

realizado é a única forma de garantir que sinais precoces da doença, a nível da retina, sejam detectados a tempo de garantir tratamentos curativos. Na prática clínica, realiza-se a avaliação oftalmológica ao nascer (Teste do reflexo vermelho) e avaliações subsequentes com 1 ano de idade, 3 anos de idade e durante o período pré-escolar (entre 5 e 6 anos). Para crianças com histórico familiar da doença, sugere-se avaliação a cada 4 meses até os 6 anos de vida (2).

Fatores de risco para doença metastática

Os maiores fatores de risco para doença metastática são a invasão do nervo óptico e a invasão orbital. O risco de metástases por invasão do nervo óptico depende da extensão da penetração do tumor. A invasão orbital do retinoblastoma pode levar à disseminação sistêmica através dos vasos sanguíneos e linfáticos. Quando há suspeita de metástases, devido à extensão tumoral significativa, uma avaliação para possíveis sítios metastáticos deve ser realizada. Esta avaliação deve incluir aspiração e biópsia da medula óssea, punção lombar e cintilografia óssea (6).

Classificação

A classificação de Reese-Ellsworth, desenvolvida em 1963, foi amplamente usada durante muito tempo. Entretanto, por ter sido desenvolvida em uma época onde o principal tratamento conservador para o RB era a radioterapia externa, atualmente encontra-se desatualizada. Criada em 2003, a Classificação Internacional de Retinoblastoma é considerada mais aplicável às terapêuticas atualmente usadas. Trata-se de uma divisão prática e aplicável especialmente para prever resultados da quimiorredução (figura 2), sendo, portanto, a classificação de escolha (1,7).

Tratamento

Várias formas de tratamento estão disponíveis para pacientes com retinoblastoma. Fotocoagulação a laser, crioterapia, quimioterapia local e sistêmica, braquiterapia e enucleação são os de primeira linha. Radioterapia externa não é mais considerada primeira linha e raramente é usada. Algumas variáveis, como tamanho do tumor, localização, idade do paciente e acometimento de vítreo determinam a abordagem inicial. A Classificação Internacional de Retinoblastoma, citada acima (figura 2), é usada como base dessa escolha (1).

Os tumores de baixo risco (grupo A e B) são tratados com terapias focais, como crioterapia, fotocoagulação a laser e eventualmente braquiterapia. Quando a mácula está envolvida nesses grupos, quimiorredução é feita previamente à terapia focal.

Os tumores de moderados e de alto risco (pacientes do grupo C, D e E) são tratados com quimioterapia intravenosa, intravítrea, intra-arterial ou com enucleação, dependendo do acometimento da lesão. Paciente dos grupos C e D com tumor unilateral recebem quimioterapia arterial ou intravenosa (8). Já os do Grupo D avançado podem ter que ser submetidos à enucleação, assim como os do grupo E unilaterais, que, além disso, recebem quimiorradioterapia adjuvante se houver doença residual microscópica no nervo óptico ou na esclera.

Nas doenças avançadas bilaterais, se um olho for enucleado, quimioterapia pode ser alternativa para outro olho, visando poupá-lo. Na doença trilateral, neurocirurgia geralmente é necessária, associada a quimioterapia intensiva. Na doença metastática, a única opção é quimiorradioterapia em altas doses e com múltiplos agentes.

Fotocoagulação a laser e crioterapia – São métodos focais usados para tratar tumores menores que 6mm de diâmetro e com menos de 3mm de profundidade. Na primeira, o laser é direcionado ao tumor através da pupila

dilatada; na segunda, óxido nítrico é usado para congelar o tumor através da esclera. Geralmente, são repetidas mensalmente até o tumor atrofiar e calcificar. Nos casos que respondem a essas terapias, o tumor costuma regredir em até 6 semanas. Fibrose pré-retiniana, hemorragia vítrea e descolamento de retina são possíveis complicações destas técnicas (1).

Braquiterapia – Através de uma cirurgia, uma placa que emite radioterapia é inserida no olho do paciente, direcionada ao tumor. Após alguns dias, novo procedimento é realizado para retirar a placa. Devido a possíveis complicações, como catarata, retinopatia, neuropatia óptica devido à radiação, dificuldade de posicionar a placa e necessidade de dois procedimentos cirúrgicos (um para inserir e outro para retirar a placa) esta técnica geralmente serve como opção secundária, em caso de falha de outras terapias locais (1).

Quimioterapia (QTx) – Devido ao risco de tumores secundários à radiação, avanços nessa área surgiram nos últimos anos.

Quimioterapia intra-artéria oftálmica (QTIAO) – Um cateter é inserido na artéria femoral até o óstio da artéria oftálmica, onde os medicamentos são introduzidos por cerca de 30min, de maneira pulsátil. Esta técnica nova possibilita poupar o olho e vem sendo aprimorada para uso em pacientes do grupo C e D. Complicações podem ser hemorragia vítrea, espasmo da artéria oftálmica, inflamação, neuropatia óptica, etc. (8).

Quimioterapia intravítrea (QTIV) – Injeção intravítrea, usada em associação à QTIAO ou à QTx sistêmica. Esse método de tratamento diminui as recorrências. Seu avanço nos últimos tempos permitiu eliminar o receio de disseminação local durante a injeção e tem evitado a necessidade de radioterapia externa (9).

Quimioterapia sistêmica (QTS) – É usada, quase sempre, em associação com outra modalidade de tratamento no retinoblastoma. Pacientes com tumores pequenos que acometem a fóvea e pacientes com grandes tumores, recebem QTS prévia à terapia focal. Pacientes menores de 3 meses, recebem QTS, como “terapia ponte” até atingirem tamanho suficiente para recebe-

rem QTIAO. A QTS também é usada como adjuvância após enucleação, em pacientes com acometimento do nervo óptico ou da esclera e no tratamento do retinoblastoma trilateral ou ainda na presença de doença metastática (10).

Enucleação – Indicada na maioria dos pacientes do grupo E, em cegos, com dor e quando o nervo óptico é totalmente acometido. Ademais, pacientes que não responderam a terapias poupadoras do olho, com baixo potencial de visão ou glaucoma secundário são submetidos à enucleação (11).

Radioterapia externa (RTxE) – Muito pouco usada hoje em dia, tem sido substituída pelas terapias descritas anteriormente. Apesar de ser muito efetiva na preservação da visão, a RTxE, que antigamente era a terapia mais usada, aumenta o risco de neoplasias secundárias e danifica a retina, o nervo óptico, a glândula lacrimal e as lentes do olho. Indivíduos com uma mutação germinativa RB1 que foram tratados com RTxE têm alto risco de desenvolver cânceres secundários específicos (um risco de 50% de desenvolver câncer aos 50 anos de idade se receberam RTxE), incluindo leiomiossarcoma, osteossarcoma, melanoma, câncer de pulmão e câncer de bexiga (12).

Prognóstico

O retinoblastoma, sem terapia, tende a metastatizar em 6 meses, invadindo a órbita, estruturas do globo ocular, o nervo óptico e o sistema nervoso central, levando à morte em poucos anos. Com a terapia, entretanto, o prognóstico melhora muito e a sobrevida em 5 anos é superior a 90%, com recuperação da visão em muitos casos (1).

Acompanhamento

É necessário manter acompanhamento após o tratamento do retinoblastoma para monitorar a recorrência e as complicações da terapia. O período de risco para metástases é de um a dois anos após o tratamento ou a enucleação. Recomenda-se acompanhamento com ressonância magnética de crânio semestral até os 3 a 5 anos de idade nas crianças

com retinoblastoma hereditário para rastrear tumores. Após dois anos sem recidiva a criança é considerada curada. Mesmo assim, acompanhamento oftalmológico para o resto da vida é necessário, devido ao risco de complicações tardias (catarata, neuropatia, retinopatia...), principalmente nos pacientes que foram tratados com radioterapia (1).

CONCLUSÃO

O retinoblastoma é um tumor potencialmente fatal e de prevalência considerável nos primeiros anos de vida. Por esse motivo, o seu rastreamento, através de avaliação oftalmológica, está indicado às crianças de forma universal. O diagnóstico precoce da doença se relaciona com melhores prognósticos. Felizmente, importantes avanços em relação ao tratamento do retinoblastoma ocorreram nos últimos anos, de modo que novas terapias ganharam espaço e passaram a permitir resultados curativos com menos danos à saúde associados.

FIGURA 1



QUADRO 1

GRUPO	DESCRIÇÃO	CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS
A	RISCO MUITO BAIXO	Tumor ≤ 3 mm na dimensão ou espessura basal
B	BAIXO RISCO	<p>Tumor > 3 mm na dimensão basal ou espessura, ou uma das características seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - localização macular ≤ 3 mm da foveola - localização justapapilar $\leq 1,5$ mm do disco - fluido sub-retiniano claro ≤ 3 mm da margem
C	RISCO MODERADO	<p>Um dos seguintes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pedaços/partes tumorais sub-retinianas ≤ 3 mm - pedaços/partes tumorais vítreas ≤ 3 mm - pedaços/partes tumorais sub-retinianas e vítreas (ambas) ≤ 3 mm - menos de um quadrante de fluido sub-retiniano no fundo
D	RISCO ELEVADO	<p>Um dos seguintes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pedaços/partes tumorais sub-retinianas > 3 mm - pedaços/partes tumorais vítreas > 3 mm do tumor - pedaços/partes tumorais sub-retinianas e vítreas (ambas) > 3 mm - mais de um quadrante de fluido sub-retiniano no fundo

E	RISCO MUITO ELEVADO	<p>Retinoblastoma extenso ou uma das seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - glaucoma neovascular - opacidades hemorrágicas na câmara anterior, no espaço vítreo ou sub-retiniano - invasão do nervo óptico pós-laminar, coroide (> 2 mm), esclera, órbita, câmara anterior - tumor anterior à face vítrea anterior, incluindo o corpo ciliar ou a íris - tumor infiltrado difuso - <i>phthisis bulbi</i> ou celulite orbital
---	---------------------	--

REFERÊNCIAS

1. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(August).
2. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, Gronsdahl P, White A, Chan HSL, et al. Retinoblastoma. *Lancet.* 2012;379(9824):1436–40.
3. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, Yee S, Pajovic S, Thériault BL, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: Genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;14(4):327–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70045-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70045-7)
4. Moreno F, Sinaki B, Fandiño A, Dussel V, Orellana L, Chantada G. A population-based study of retinoblastoma incidence and survival in Argentine children. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;
5. De Jong MC, De Graaf P, Noij DP, Göricke S, Maeder P, Galluzzi P, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and computed tomography for advanced retinoblastoma: A systematic review and meta-

- analysis. *Ophthalmology* [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2014;121(5):1109–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.11.021>
6. Mendoza PR, Specht CS, Hubbard GB, Wells JR, Lynn MJ, Zhang Q, et al. Histopathologic grading of anaplasia in retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2015;
 7. Berry JL, Jubran R, Kim JW, Wong K, Bababegy SR, Almarzouki H, et al. Long-term outcomes of Group D eyes in bilateral retinoblastoma patients treated with chemoreduction and low-dose IMRT salvage. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;
 8. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):732–7.
 9. Manjandavida FP, Honavar SG, Reddy VAP, Khanna R. Management and outcome of retinoblastoma with vitreous seeds. In: *Ophthalmology*. 2014.
 10. Kim JW. Retinoblastoma: Evidence for postenucleation adjuvant chemotherapy. *Int Ophthalmol Clin*. 2015;
 11. Wilson MW, Qaddoumi I, Billups C, Haik BG, Rodriguez-Galindo C. A clinicopathological correlation of 67 eyes primarily enucleated for advanced intraocular retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2011;
 12. MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, Bunch KJ, Diggins NL, Draper GJ, et al. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004. *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;108(12):2455–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.228>