

# 10 anos de experiência no tratamento de retinoblastoma

Cristina Santos<sup>1</sup>, Inês Coutinho<sup>1</sup>, Ana Rita Azevedo<sup>2</sup>, Cláudia Constantino<sup>3</sup>, Ana Berta Sousa<sup>4</sup>, Filomena Pereira<sup>3</sup>, José Laranjeira<sup>5</sup>, João Cabral<sup>6</sup>, Susana Teixeira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Oftalmologia, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, E.P.E.

<sup>2</sup>Serviço de Oftalmologia, Hospital Beatriz Ângelo

<sup>3</sup>Serviço de Pediatria, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.

<sup>4</sup>Serviço de Genética Médica, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E.

<sup>5</sup>Unidade de Oftalmologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.

<sup>6</sup>Oftalmologia, Hospital da Luz

## RESUMO

**Objectivo:** Descrever a experiência do Serviço de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca no diagnóstico e tratamento de retinoblastoma entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2014.

**Métodos:** Revisão retrospectiva dos processos clínicos e exames complementares de diagnóstico.

**Resultados:** Foram tratados dezasseis doentes no período em estudo, sendo cinco casos bilaterais. O diagnóstico foi estabelecido em média aos 27 meses de idade e a forma de apresentação mais frequente foi leucocória. Dois casos apresentavam história familiar. O tempo médio de seguimento foi de 51,6 meses. Um dos doentes desenvolveu um pineoblastoma, tendo acabado por falecer de complicações relacionadas com a quimioterapia sistémica. De entre as 16 crianças, 11 realizaram quimioterapia sistémica. Nove olhos foram submetidos a enucleação, dois deles após falência da terapêutica conservadora. Os restantes doze olhos foram sujeitos a tratamento conservador, cinco dos quais exclusivamente em Portugal, recorrendo a quimioterapia sistémica, crioterapia e fotocoagulação com LASER. Oito doentes (nove olhos) foram encaminhados para o *Hôpital Ophthalmique Jules Gonin* na Suíça, para complementar a terapêutica realizada.

**Conclusões:** O tratamento do retinoblastoma tem evoluído nos últimos anos. As novas opções para tratamento local, mais eficazes e seguras, têm tornado possível cada vez mais preservar a vida, o órgão e a função. No entanto, para o sucesso terapêutico é fundamental o diagnóstico precoce.

## Palavras-chave

Retinoblastoma, quimioterapia, tratamento conservador.

## ABSTRACT

**Purpose:** To describe the experience of the Ophthalmology Department at Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca in diagnosis and treatment of retinoblastoma between January 2004 and December 2014.

**Methods:** Retrospective review of clinical records and complementary exams.

**Results:** Sixteen patients were treated during the study period, of whom five had bilateral disease. Mean age at diagnosis was 27 months and the most common presenting sign was leukocoria. Two cases had a positive family history. Mean follow-up time was 51.6 months. One of the patients developed pineoblastoma, and died as a consequence of systemic chemotherapy treatment. Eleven

patients received systemic chemotherapy. Nine eyes were enucleated, two of them after local treatment failure. Twelve eyes were subject to conservative treatment, five of them exclusively in Portugal, with systemic chemotherapy, cryotherapy and LASER photocoagulation. Eight patients (nine eyes) were referred to *Hôpital Ophthalmique Jules Gonin* in Switzerland for complementary conservative treatment.

**Conclusions:** Treatment options for retinoblastoma have evolved in recent years. New options for safer and more effective local treatment have increased the chances of preserving life, organ and vision. Early diagnosis however, is fundamental for treatment success.

#### Key-words

Retinoblastoma, chemotherapy, conservative treatment.

---

## INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é uma doença rara, sendo no entanto a neoplasia maligna intraocular mais comum da infância com uma incidência estimada de 1 para 15.000 nascimentos<sup>1</sup>. Um diagnóstico tardio relaciona-se com a perda de função visual, do globo ocular e potencialmente da vida.

É causado por uma mutação de ambos os alelos do gene RB1, um supressor tumoral<sup>2</sup>. A mutação do primeiro alelo pode ocorrer numa célula de linhagem germinativa (forma hereditária) ou numa célula somática progenitora de retina (forma esporádica). A segunda mutação ocorre na célula somática que origina o tumor. Existindo mutação na linhagem germinativa, a doença é geralmente bilateral multifocal com vários tumores primários em ambos os olhos. Apesar de poder ser uma doença hereditária, 95% dos doentes não tem história familiar, pelo que se compreende a importância da pesquisa do reflexo vermelho em todas as crianças pelo seu médico assistente.

O estudo genético é útil para determinar a frequência e tipo de monitorização, assim como o risco de tumores extra-oculares (com destaque para osteossarcomas, sarcomas dos tecidos moles e melanomas). Além disso, é essencial para o aconselhamento genético do próprio e familiares. Os doentes sem mutações na linhagem germinativa não estão em maior risco de desenvolver tumores adicionais do que o resto da população.

A idade média aquando do diagnóstico é de 12 meses nas crianças com predisposição genética<sup>3</sup>. Nos casos esporádicos apresenta-se geralmente como doença unilateral, em média aos 24 meses<sup>3</sup>.

Os diagnósticos diferenciais mais importantes são a persistência da vascularização fetal, doença de Coats, toxocaríase e retinopatia da prematuridade.

Actualmente, a classificação mais utilizada no estadiamento das formas localizadas deste tumor é o Sistema de

Classificação Internacional do Retinoblastoma Intraocular<sup>4</sup> (Quadro I). Esta classificação baseia-se essencialmente na dimensão da lesão, distância em relação à fóvea e disco óptico, e presença de disseminação vítrea ou subretiniana.

O tratamento do retinoblastoma tem sofrido grandes alterações nas últimas décadas, com o advento de tratamentos cada vez mais selectivos, que têm permitido uma maior sobrevida e, principalmente, maior capacidade de preservar visão útil. Hoje em dia, podemos oferecer, além da enucleação e radioterapia externa nos casos mais avançados, várias estratégias conservadoras: crioterapia, braquiterapia, quimioterapia (sistémica, intra-arterial, subtenoniana ou intravítrea), fotocoagulação e termoterapia transpupilar. A quimioterapia (QT) sistémica apresenta toxicidade sistémica mínima, sendo o efeito adverso mais frequente a pancitopenia transitória, tem a vantagem de além de reduzir o volume tumoral, diminuir a incidência de pineoblastoma<sup>5</sup>. Este é um tumor primitivo da neuroectoderme descrito pela primeira vez em 1977<sup>6</sup> - "retinoblastoma trilateral" - cuja incidência está aumentada em sobreviventes de retinoblastoma. De acordo com uma meta-análise, a probabilidade de vir a desenvolver pineoblastoma foi inferior a 0,5% em crianças com retinoblastoma unilateral mas entre 5 a 15% nos casos de retinoblastoma bilateral<sup>7</sup>.

## OBJECTIVO

Relatar a experiência do serviço de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca (HFF) em colaboração com o Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPO), Serviço de Genética Médica do Hospital Santa Maria do Centro Hospitalar Lisboa Norte (HSM) e o *Hôpital Ophthalmique Jules Gonin* (HOJG) em Lausanne (Suíça) no diagnóstico e tratamento de crianças com retinoblastoma entre Janeiro 2004 e Dezembro de 2014.

**Quadro I | Sistema de Classificação Internacional do Retinoblastoma Intraocular.**

Sistema de Classificação Internacional do Retinoblastoma Intraocular <sup>4</sup>		Taxa de preservação do globo na literatura <sup>4</sup>
<b>Grupo A - Risco muito pequeno</b> Pequenos tumores que não ameaçam a visão	Tumores $\leq 3$ mm, 3mm da fóvea, $>1,5$ mm do disco óptico Sem invasão do vítreo ou subretiniana	100%
<b>Grupo B – Risco pequeno</b> Tumores sem disseminação do vítreo ou subretiniana	Qualquer dimensão ou que não entre no Grupo A Líquido subretiniano $<5$ mm da margem do tumor Sem invasão do vítreo ou subretiniana	93%
<b>Grupo C – Risco moderado</b> Disseminação focal do vítreo ou subretiniana	<i>Seeding</i> do vítreo ou subretiniano a $<6$ mm da margem do tumor	90%
<b>Grupo D – Risco elevado</b> Disseminação do vítreo ou subretiniana	<i>Seeding</i> do vítreo ou subretiniano a $\geq 6$ mm da margem do tumor Líquido subretiniano a $>6$ mm da margem do tumor	47%
<b>Grupo E – Risco muito elevado</b> Presença de uma ou mais das características seguintes	Tumor no segmento anterior Tumor no corpo ciliar Glaucoma neovascular Hemovítreo <i>Phtisis</i> Apresentação tipo celulite	0%*

\* Nesta série, todos os tumores Estádio E foram tratados com enucleação.

## MÉTODOS

Revisão retrospectiva dos processos clínicos e exames complementares de diagnóstico dos doentes com retinoblastoma. Descrição de um caso seleccionado da série.

## RESULTADOS

Foram tratadas no total dezasseis crianças com diagnóstico de retinoblastoma, sendo cinco casos bilaterais. No Quadro II estão representadas características dos doentes, bem como as modalidades terapêuticas utilizadas. A média da idade de diagnóstico foi de 27 meses, sendo de 8,6 meses para os casos bilaterais e de 35,5 meses para os casos unilaterais, (um deles diagnosticado aos nove anos de idade (Caso 13)).

Dois casos apresentavam história familiar da doença: o Caso 5 um irmão e o Caso 7 dois tios paternos.

A forma de apresentação mais frequente foi leucocória. Um caso foi detectado aos 4 meses de idade por rastreio devido a história familiar de retinoblastoma e outro foi um achado ao exame oftalmológico na sequência de rastreio de retinopatia da prematuridade. De destacar o Caso 3, com doença unilateral e anomalia congénita do disco óptico do tipo *morning glory* do olho adelfo.

O estudo genético não foi realizado em 3 dos primeiros casos da série. Em 6 doentes não foi detectada mutação genética com os testes realizados, 5 casos foram positivos e num caso foi detectada uma mutação de significado incerto.

O tempo médio de seguimento foi de 51,6 meses. Nenhum caso apresentava sinais de invasão extra-ocular do tumor primário no momento do diagnóstico ou durante o tempo de seguimento.

Um dos casos, uma menina com doença unilateral e estudo genético negativo, desenvolveu pineoblastoma, detectado três anos após o diagnóstico (aos 44 meses de vida). Foi submetida a ressecção cirúrgica do tumor e quatro ciclos de quimioterapia sistémica com ciclofosfamida, vincristina, cisplatina e etoposido. Por resposta incompleta optou-se pela realização de QT de altas doses (carboplatina, etoposido e tiotepa), seguida de auto-transplante medular. Infelizmente a doente faleceu de complicações do tratamento.

Actualmente, todas as crianças sobreviventes se mantêm em seguimento excepto três. Os Casos 1 e 2 por motivo de emigração para o estrangeiro e o Caso 3 por abandono.

De entre as 16 crianças, 11 (82%) realizaram ciclos de quimioterapia sistémica de acordo com o protocolo do Hospital St. Bartholomew, de Londres, com vincristina, etoposido e carboplatina a cada 3-4 semanas

Nove olhos foram submetidos a enucleação (43%), sete

**Quadro II | Resumo das características dos doentes com diagnóstico de retinoblastoma e modalidades terapêuticas utilizadas.**

Nº do doente	Sexo/ idade do diagnóstico em meses	Forma de apresentação	Data 1ª Obs	Lateralidade	Classificação Internacional	Estudo genético	Tempo de seguimento (meses)	QT sistémica	RT externa	Braquiterapia	LASER	Crio	TTT	IVT	Sub-Tenoniano	QTIA	Status	
1	F/51	Leucocória	15/10/2004	Unilateral	D	Ø	74	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Enucleação
2	M/8	Leucocória	16/12/2004	Bilateral	D D	Ø	19	sim	sim	Ø	sim Ø	sim Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Enucleação Enucleação
3	M/26	Estrabismo	5/7/2005	Unilateral	E	"-"	112	sim	sim	Ø	sim	sim	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Enucleação
4	M/38	Leucocória	3/10/2005	Unilateral	D	Ø	57	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Enucleação
5	F/4	Rastreio	23-3-2006	Bilateral	A A	"-"	107	Ø	Ø	Ø	sim sim	sim Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	10/10 10/10
6	F/11	Leucocória	13-3-2007	Unilateral	D	"-"	95	sim	Ø	sim	sim	sim	sim	Ø	Ø	Ø	Ø	0.8
7	F/11	Estrabismo	26-10-2007	Unilateral	B	VSI	87	sim	Ø	Ø	sim	Ø	sim	Ø	Ø	Ø	Ø	PL
8	F/7	Achado	1-6-2009	Unilateral	B	"-"	48	sim	Ø	sim	sim	sim	sim	sim	Ø	Ø	Ø	Faleceu
9	F/66	Leucocória	27-4-2010	Unilateral	C	+	62	sim	Ø	Ø	sim	sim	sim	Ø	Ø	Ø	Ø	0.8
10	M/9	Tipo celulite	27-9-2011	Bilateral	E B	+	45	sim	Ø	Ø	Ø sim	Ø sim	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	? Enucleação
11	M/13	Leucocória	22-8-2012	Bilateral	B D	+	34	sim	Ø	Ø	Ø Ø	sim sim	sim sim	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	? ?
12	M/30	Leucocória	9-4-2013	Unilateral	D	"-"	26	sim	Ø	Ø	Ø	sim	sim	sim	sim	sim	sim	0.3
13	F/118	Leucocória	3-5-2013	Unilateral	D	"-"	25	Ø	Ø	Ø	Ø	sim	Ø	sim	Ø	sim	sim	0.6
14	F/9	Leucocória	24-3-2014	Bilateral	B D	+	14	sim	Ø	Ø	sim Ø	sim Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	? Enucleação
15	M/9	Estrabismo	3-7-2014	Unilateral	D	+	11	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Enucleação
16	M/24	Leucocória	18-10-2014	Unilateral	E	Em curso	8	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Enucleação

F: feminino; M: masculino; Obs: observação; Ø: não realizado; "-": não foi detectada mutação; VSI: variante de significado incerto; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; Crio: crioterapia; TTT: termoterapia transpupilar; IVT: injeção intravítrea de melfalana; QTIA: quimioterapia intra-arterial com melfalana+ topotecano; PL: percepção luminosa  
Nota: nos tumores bilaterais, a linha superior refere-se ao olho direito e a linha inferior ao olho esquerdo.

como tratamento primário e dois secundário, após falência da terapêutica conservadora. Entre os olhos enucleados, a análise anatomo-patológica não revelou em nenhum dos casos invasão do nervo óptico além da lâmina crivosa, linfo-vascular, da esclerótica ou extra-escleral.

Os restantes doze olhos (57%) foram tratados de forma conservadora, cinco dos quais exclusivamente em Portugal, resultado da colaboração entre o IPO de Lisboa e o HFF. As modalidades terapêuticas conservadoras disponíveis no HFF são o LASER fotocoagulador e a crioterapia. A fotocoagulação foi realizada com LASER Nd:YAG de dupla frequência de 532nm (Iris Medical Oculight GL®, Iridex)

com oftalmoscópio binocular indirecto. A potência utilizada foi geralmente de 100mW, suficiente para produzir um spot branco nas margens do tumor e tempo de exposição prolongado (0,6 segundos). Realizou-se tratamento confluyente, sobreposto no tumor e periferia. Quando necessário o procedimento foi repetido com intervalos de 4 semanas até à regressão completa do tumor.

A crioterapia (CryoStar®, DORC) foi preferencialmente utilizada nos casos de tumores de pequenas dimensões (<4mm de diâmetro basal e <3mm de espessura), acessíveis por via transescleral. Realizaram-se três ciclos de congelação/ descongelação em cada localização.

**Quadro III | Modalidades terapêuticas locais utilizadas.**

Modalidade Terapêutica	Nº de olhos (HFF/HOJG)
Fotocoagulação	12/2
Termoterapia transpupilar	0/7
Crioterapia	11/8
Braquiterapia	0/2
Topotecano subtenoniano	0/1
Melfalana intravítreo	0/4
Melfalana intra-arterial	0/2
Radioterapia externa	1/1
Enucleação primária	7/0
Enucleação secundária	1/1

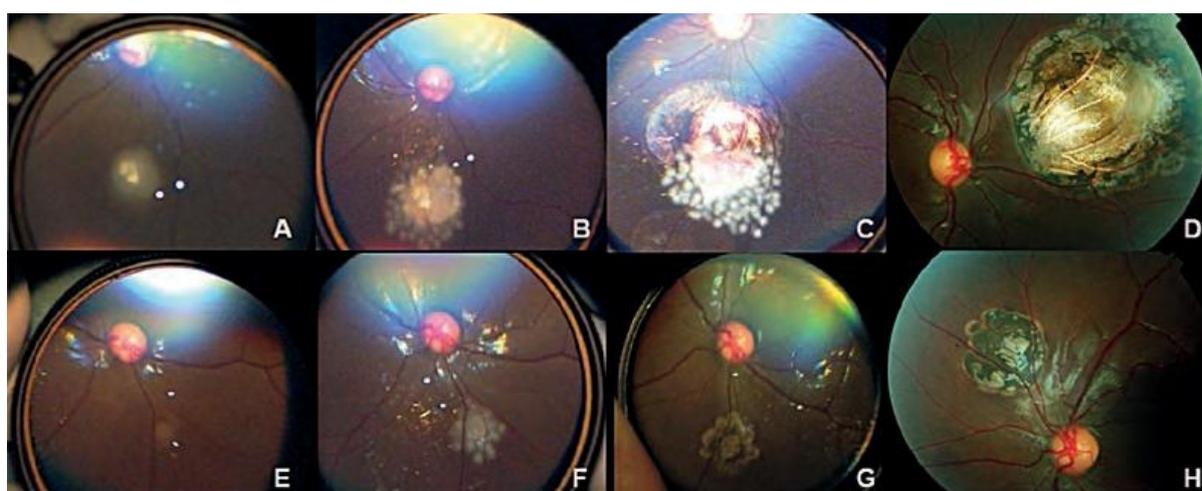
Não se verificaram complicações com nenhuma das modalidades terapêuticas (rasgaduras da retina, hemovítreo, tracção ou descolamento da retina).

Seis doentes (sete olhos) após tratamento local inicial em Portugal, foram encaminhados para o HOJG para complementar a terapêutica com termoterapia transpupilar (TTT), braquiterapia, radioterapia externa, QT intra arterial, QT

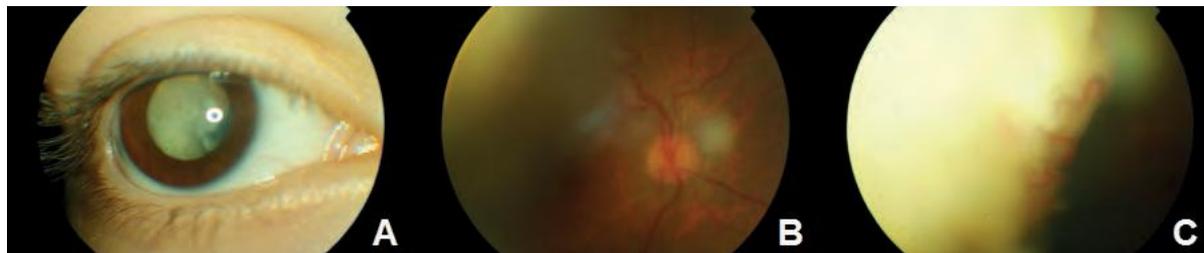
sub-tenoniana e/ou QT intra-vítrea. Duas crianças (2 olhos) foram directamente encaminhadas para o HOJG, dado apresentarem doença avançada mas com possibilidade de conservação do globo ocular com terapêutica local agressiva. No Quadro III discriminam-se as modalidades terapêuticas conservadoras utilizadas.

A título de exemplo são apresentadas imagens do Caso clínico 5, criança de 4 meses de idade observada por história familiar de retinoblastoma. Apresentava lesão estágio A, nasal ao disco óptico em ambos os olhos mas maior no olho direito (Fig.1A e E). Realizou-se tratamento com crioterapia e LASER na lesão de maiores dimensões, no olho direito e apenas com LASER no olho esquerdo (Fig.1B e F). Observou-se regressão inicial das lesões mas recidiva aos seis meses no olho direito, tendo-se realizado nova sessão de laserterapia sobre a recidiva (Fig.1C). Na Figura 1D e H podem ver-se as cicatrizes planas (padrão de regressão tipo 4) sete anos após o tratamento inicial. Aos nove anos de idade a criança apresenta acuidade visual de 10/10, sem sinais de recidiva local. Os controlos com ressonância magnética crânio-encefálica foram até à data negativos.

Na Figura 2 são apresentadas fotografias do Caso 13, criança de 9 anos de idade com retinoblastoma unilateral com mais de 9 mm de espessura e disseminação extensa do vítreo, referenciada para o HOJG para realização de quimioterapia intra-arterial. Actualmente com dois anos de seguimento, apresenta acuidade visual de 0.6 no olho tratado.



**Fig. 1 |** Imagens do fundo ocular Caso Clínico 5, obtidas com oftalmoscopia indirecta. Em cima, imagens correspondentes ao olho direito (A, B, C e D) e em baixo, correspondentes ao olho esquerdo (E, F, G e H). A tumor nasal ao disco óptico OD. E tumor nasal ao disco óptico OE. B e F imediatamente após tratamento C imediatamente após LASER por recidiva 6 meses após o tratamento inicial. G cicatrização plana OE 6 meses após tratamento inicial. D e H 4 anos após o tratamento, cicatrização plana ODE (padrão de regressão tipo 4).



**Fig. 2 |** Fotografias do Caso Clínico 5. **A)** massa retro-lenticular volumosa do olho direito. **B)** vasos da arcada temporal superior tortuosos e engurgitados. **C)** massa subretiniana com vasos tortuosos e disseminação do vítreo.

## DISCUSSÃO

O tratamento do retinoblastoma sofreu grandes avanços nas últimas décadas, utilizando-se cada vez mais vias de administração locais com o objectivo de controlar a doença com menos efeitos sistémicos. A escolha da modalidade terapêutica depende da idade da criança, do tamanho do tumor e do potencial de preservar a visão. O objectivo primordial é preservar a vida. Quanto mais precoces forem o diagnóstico e o tratamento, maior o número de doentes que fica livre de doença e em que é possível preservar a visão<sup>8</sup>. É portanto, essencial implementar o diagnóstico precoce que pode ser levado a cabo pelo médico assistente não oftalmologista com recurso à pesquisa do reflexo vermelho<sup>9</sup>.

O tratamento destes doentes requer uma equipa multidisciplinar com observações frequentes para detectar recorrência, envolvimento do sistema nervoso central, complicações relacionadas com a terapêutica e diagnóstico de segundos tumores. O aconselhamento genético ao doente e aos pais tem também um lugar muito importante, nomeadamente no esclarecimento do risco de recorrência da doença na fratria.

Dada a raridade e especificidade desta patologia, cujo tratamento é cada vez mais especializado, o encaminhamento destas crianças para centros de referência torna-se essencial e é cada vez mais uma realidade. Deste modo podem ser aproveitadas sinergias, rentabilizados meios e coordenados os exames complementares de diagnóstico com os actos terapêuticos e observações periódicas.

*Agradecimentos – Ao Dr. Francis Munier e restante equipa do Hôpital Ophthalmique Jules Gonin pelo trabalho e dedicação ao tratamento desta doença.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Seregard S, Lundelli G, Svedberg H, Kivela T. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology*, 2004;111(6):1228-1232.
2. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinber RA et al. A

human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323(6089):643

3. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*. 1998;132(3 Pt 1):505.
4. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C., et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology* 2006; 113:2276-2280.
5. Shields CL, Meadows AT, Shields JA, Carvalho C, Smith AF. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch Ophthalmology* 2011; 119(9): 1269-72.
6. Jakobiec FA, Tso MO, Zimmerman LE, Danis P. Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer* 1977; 39(5):2048-58.
7. Gündüz K, Shields CL. Retinoblastoma Update. Focal points: Clinical Modules for Ophthalmologists. Volume XXIII (7) American Academy of Ophthalmology. September 2005.
8. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(12):1320-1323.
9. Boas Práticas em Oftalmologia – Elementos Clínicos de Avaliação e Referenciação. Direcção Geral de Saúde, 2008.

Os autores não têm qualquer interesse financeiro neste trabalho. Este artigo é original não tendo sido previamente publicado. Os autores cedem os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

## CONTACTO

Cristina Santos  
Serviço de Oftalmologia Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca  
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E., IC 19  
2720-276 Amadora  
cristinamsantos@gmail.com