

**RETINOBLASTOMA INTRA-OCULAR
UNILATERAL: FATORES PREDITIVOS DE
RECAÍDA APÓS ENUCLEAÇÃO E PAPEL DA
QUIMIOTERAPIA COMO TRATAMENTO
ADJUVANTE**

FLÁVIO STEINHORST

**Dissertação de mestrado apresentada à Fundação
Antônio Prudente para obtenção de Grau de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Karina de Cássia Braga Ribeiro

Co-Orientadora: Dra. Célia Beatriz Gianotti Antoneli

São Paulo

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo**

Steinhorst, Flávio

**Retinoblastoma intra-ocular: fatores preditivos de recaída após
enucleação e papel da quimioterapia como tratamento adjuvante** / Flávio
Steinhorst -- São Paulo 2006.

85p.

Dissertação(mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Karina de Cássia Braga Ribeiro

Descritores: 1. RETINOBLASTOMA. 2. QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE.
3. FATORES DE RISCO. 4. PROGNÓSTICO. 5. ENUCLEAÇÃO OCULAR.

DEDICATÓRIA

Para **Renata**, minha querida e adorada esposa,
pela paciência e ajuda em todos os momentos.

Aos meus pais, **Delfino e Olga**, pelos sacrifícios
e ensinamentos que foram essenciais para tornar
meu sonho realidade.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Karina de Cássia Braga Ribeiro, pela imensa paciência e apoio durante a execução deste trabalho.

À minha co-orientadora Dra. Célia Gianotti Antoneli pelo apoio e confiança constantes e incentivos à carreira acadêmica. Tanto pelo seu caráter profissional e pessoal fica minha admiração e carinho.

Ao Dr. Eduardo Ferrari Marbak pelas sugestões precisas e importantes contribuições na realização deste trabalho.

Ao Dr. Paulo Eduardo Ribeiro dos Santos Novaes pela valiosa orientação científica, sempre amigo e presente.

À Profa. Dra. Beatriz de Camargo, incansável em manter a qualidade de ensino nesta instituição.

Ao Dr. Victor Arias, patologista responsável pela revisão histopatológica, sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.

Ao Dr. Carlos Rodriguez-Galindo pela fundamental colaboração no trabalho.

À Sra. Hirde Contesini e aos funcionários (as) do SAME pelo auxílio constante que dedicaram na fase de levantamento de dados deste estudo.

À equipe da preservação que está “sempre ligando” para manter os prontuários atualizados.

À coordenadora da pós-graduação Sra. Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari, juntamente com as secretárias Márcia Miwa Hiratani e Luciana Pitombeira, pelo empenho em manter o alto padrão de qualidade a este curso de pós-graduação.

À Sra. Suely Francisco e aos demais funcionários da biblioteca, pela presteza, atenção e empenho na obtenção de material bibliográfico e preparo das referências citadas neste estudo.

A todos os colegas atuantes no Hospital do Câncer A C Camargo, em especial dos Departamentos de Pediatria e Oftalmologia que tornaram possível a realização deste trabalho, nossos agradecimentos.

RESUMO

Steinhorst F. **Retinoblastoma intra-ocular: fatores preditivos de recaída após enucleação e papel da quimioterapia como tratamento adjuvante.** São Paulo; 2006. [Dissertação de mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: Nas últimas décadas a sobrevida dos pacientes com retinoblastoma apresentou uma importante melhora, passando de 25 para mais de 90%. No entanto, a taxa de recidiva permanece em torno de 10%. A invasão do nervo óptico além da lâmina cribosa e a infiltração maciça de coróide são apontados como os principais fatores de risco para recidiva. Nas últimas décadas o uso de QT adjuvante em pacientes de alto risco tem motivado vários estudos, mas ainda não há consenso. O objetivo deste estudo foi identificar fatores de risco para recaída, bem como descrever o papel da quimioterapia (QT) adjuvante para pacientes com características histopatológicas de alto risco. **Pacientes e métodos:** analisamos retrospectivamente os prontuários de 147 pacientes com retinoblastoma intra-ocular, admitidos no Hospital do Câncer AC Camargo. Entre os anos de 1986 a 1990, as crianças receberam QT adjuvante se apresentassem algum dos seguintes fatores de risco: tumor ocupando mais que 10% do volume do olho, coto do nervo óptico ≤ 5 milímetros ou tumor além da lâmina cribosa. No período entre 1991 a 1994, os pacientes foram randomizados para receber ou não receber QT após a enucleação. A partir de 1995, nenhum paciente recebeu QT após a enucleação. O modelo de regressão logística foi utilizado para identificar os fatores de risco para recidiva. A análise da sobrevida foi baseada no método de Kaplan Meier e o

teste de log-rank foi usado para comparar as curvas de sobrevida. **Resultados:** a invasão do nervo óptico após a lâmina cribosa foi o único fator de risco independente para recidiva (OR=21,73; IC 95% 2,97-158,73). A QT adjuvante foi administrada em 59 pacientes (40,1%) e apresentou um impacto positivo na sobrevida livre de eventos (SLE) em 5 anos nos pacientes com invasão do nervo óptico após a lâmina cribosa (sem QT= 40,0% vs. com QT= 87,5% $p= 0,032$). A QT adjuvante não mostrou impacto na sobrevida global (SG) nos pacientes com invasão do nervo óptico após a lâmina cribosa (sem QT= 80,0% vs. com QT= 85,7 $p= 0,631$). A ausência de impacto significativo na SG pode ser atribuída ao sucesso da terapia de resgate.

SUMMARY

Steinhorst F. **[Intraocular retinoblastoma: histopathologic risk factors for relapse and the role of adjuvant chemotherapy]**. São Paulo; 2006. [Dissertação de mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Background: In the last few decades survival rates of children with retinoblastoma have improved from 25 to more than 90%, but the frequency of metastatic disease remains around 10%. Optic nerve invasion beyond lamina cribrosa and massive choroidal infiltration have been indicated as the main risk factors for metastasis. The use of adjuvant chemotherapy for retinoblastoma has motivated many studies in last two decades without a consensus. This study was designed to identify risk factors for relapse as well as describing the role of adjuvant chemotherapy for patients presenting high-risk histopathologic characteristics. **Methods:** This is a retrospective cohort study including 147 patients with intraocular retinoblastoma, submitted to enucleation, at the Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer AC Camargo. From 1986 to 1990, children received adjuvant chemotherapy, if they presented any of the following risk factors: tumor occupying more than 10% of the eyeball, cut of the optic nerve ≤ 5 mm or tumor beyond lamina cribrosa. From 1991 to 1994, patients were randomized to receive or not received chemotherapy post-enucleation. From 1995 onwards no patient has received chemotherapy post-enucleation. Logistic regression model was used to identify risk factors for recurrence. Survival analysis was based on the Kaplan Meier method, and the log-rank test was used to compare survival curves. **Results:** Postlaminary optic nerve

invasion was the only independent risk factor for recurrence (Adjusted OR=21.73; 95% CI 2.97-158.73). Adjuvant chemotherapy was administered to 59 patients (40.1%). The adjuvant chemotherapy had a positive impact on 5-year event-free survival in patients with postlaminary optic nerve invasion (no chemotherapy = 40.0% vs. with chemotherapy = 87.5%; $p=0.032$). Adjuvant chemotherapy for patients with postlaminary optic nerve invasion did not have influence on overall survival rates (without chemotherapy = 80.0 vs. with chemotherapy = 85.7%; $p=0.631$). **Conclusions:** Postlaminary optic nerve invasion is a histopathologic risk factor for recurrence. The use of adjuvant chemotherapy is beneficial in preventing local and distant recurrences in these patients. The lack of a significant impact on 5-year overall survival rates could be explained by the success of salvage therapy.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	21
3	ARTIGO CIENTÍFICO.....	22
4	DISCUSSÃO.....	53
5	CONCLUSÕES.....	64
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

ANEXO

Anexo 1 Ficha Retinoblastoma

1 INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é um tumor originário de células neurais embrionárias da retina (DYER e BREMNER 2005) e é a neoplasia maligna intra-ocular mais comum na infância, com uma incidência de 1 em 15.000 nascidos vivos (BISHOP e MADSON 1975). Nos Estados Unidos, foi descrita uma incidência média de 11 casos novos por milhão na população com menos de 5 anos de idade, ou seja, 1 novo caso a cada 18.000 nascidos vivos (DEVESA 1975) e essa relação se manteve estável de 1974 a 1985 (TAMBOLI et al. 1990). Há evidências de que nos países em desenvolvimento da América Latina, África e Índia, este tumor ocorra com maior frequência (HURWITZ et al. 2002). Nesses países, o diagnóstico de retinoblastoma é feito tardiamente, quando muitas vezes a doença já apresenta disseminação extra-ocular, tornando-se de pior prognóstico (ERWENNE e FRANCO 1989; CHANTADA et al. 1999b; RODRIGUES et al. 2004; HAIMI et al. 2004). As maiores taxas de incidência ajustadas para idade ocorrem na Suíça, em Ticino (4,18 casos/100.000 habitantes) e no Canadá, em Prince Edward Island (2,69 casos/100.000 habitantes) para o sexo masculino e feminino, respectivamente, enquanto as menores são descritas no Kuwait (0,08/100.000 habitantes) e em chinesas residentes em Cingapura (0,06/100.000) (PARKIN et al. 2002). No Brasil, conforme dados dos Registros de Câncer de Base Populacional, as maiores taxas são registradas em São Paulo (0,61 casos/100.000) e Fortaleza (0,60/100.000) para os sexos masculino e feminino, respectivamente (Ministério da Saúde 2003). Embora o retinoblastoma possa ocorrer em qualquer idade, 95% dos casos são diagnosticados antes dos cinco anos, com uma idade média ao diagnóstico de 2 anos (HURWITZ et

al. 2002). Não há diferença na incidência em relação a sexo ou raça. Alguns dados demonstram que o retinoblastoma ocorre preferencialmente em áreas geográficas mais pobres e evidências preliminares sugerem uma relação entre a presença do papilomavírus humano (HPV) e o desenvolvimento de retinoblastoma esporádico (ORJUELA et al. 2000; PALAZZI et al. 2003). Um estudo mais recente demonstrou que uma dieta pobre em frutas e vegetais durante a gestação, especialmente pela falta de nutrientes como folato e luteína/zeaxantina, pode aumentar o risco de desenvolvimento de retinoblastoma esporádico (ORJUELA et al. 2005). As características histopatológicas, ultraestruturais, imunohistoquímicas e moleculares do retinoblastoma confirmam o conceito de que este tumor origina-se de um precursor celular totipotente, sendo possível que possa desenvolver-se em quase todo o tipo de célula retiniana, incluindo fotorreceptores (NORK et al. 1995; DYER e BREMNER 2005). A lesão é causada por uma mutação no gene RB1, que expressa a proteína central de controle do ciclo celular e pode ocorrer esporadicamente (mais comum) ou de forma hereditária (KNUDSON 1971). O retinoblastoma hereditário ou germinal é transmitido como uma típica herança mendeliana autossômica dominante com penetrância alta, mas incompleta (FALLS e NEEL 1951; SCHAPPERT-KIMMIJSER et al. 1966). De todos os casos, 60% são esporádicos e unilaterais, 25% são hereditários e bilaterais e 15% são hereditários e unilaterais (KNUDSON 1971; BONAITI-PELLIE e BRIARD GUILLEMOT 1981). Os casos hereditários podem se manifestar de forma sincrônica ou metacrônica. Portanto, nos casos unilaterais multifocais, o olho contralateral deve ser avaliado subsequente (HURWITZ et al. 2002).

O modelo do duplo evento mutacional para a etiologia do retinoblastoma foi proposto por KNUDSON (1971), para explicar a observação de que casos familiares

são geralmente bilaterais e multifocais e os esporádicos são comumente unilaterais e unifocais, apresentando-se em idade mais avançada (KNUDSON 1971; HETHCOTE e KNUDSON 1978). De acordo com o modelo proposto, dois eventos mutacionais são necessários para que se inicie o processo tumoral. O primeiro desses eventos pode ser herdado de um ancestral ou ser decorrente de uma mutação na célula-ovo e, por esse motivo, é chamado de mutação germinial. A segunda mutação ocorre no cromossomo homólogo ao primeiro, porém na célula da retina, sendo denominada somática. Nos casos esporádicos, as duas mutações ocorrem apenas na célula retiniana (KNUDSON 1976, 1985).

A expressão do retinoblastoma é o resultado da inativação dos dois alelos do gene supressor de tumor RB1, localizado no braço longo do cromossomo 13 (13q14) (FRANCKE 1976; HARBOUR 1999). O aumento da resolução das técnicas de citogenética permitiu isolar o gene RB1 em uma organização genômica com locus de aproximadamente 200-kb, que pode expressar 4,7-kb de RNA mensageiro a ser transcrito (FRANCKE 1976; CAVENEE e HANSEN 1985; FRIEND et al. 1986). A proteína Rb (*pRb*) expressa, contém 928 aminoácidos e uma massa molecular estimada em 110 kd (WARD et al. 1984). Quando desfosforilada, a *pRb* se liga ao E2F1, um fator de transcrição que regula o ciclo celular durante o estágio G₁ (LEE et al. 1987). O fator de transcrição E2F1 regula outros genes necessários para a progressão do ciclo celular. A fosforilação da quinase dependente da ciclina regula a ligação da *pRb* com o fator de transcrição E2F1. O gene RB1 atua como um supressor de tumor por inibir a progressão do ciclo celular no ponto de restrição da passagem G₁-S. A inativação do RB1 remove a capacidade de controle do ciclo celular, que resulta em perda da regulação da proliferação celular. Ao término do ciclo celular (G₂-M), a *pRb* desfosforilada captura novamente o fator de transcrição

E2F1 e forma um complexo inativo até a próxima fosforilação (LEE et al. 1987; CLASSON e HARLOW 2002).

Nos tumores em que a *pRb* está mutada ou ausente, esses fatores de transcrição intracelulares são dissociados e o ciclo celular inicia-se de forma descontrolada, determinando o fenótipo maligno (DYER e BREMNER 2005). Tanto as formas unilaterais como as bilaterais do retinoblastoma estão associadas a mutações e inativação do gene *RB1*, que ocorrem durante mitoses, decorrentes de erros na replicação do DNA ou recombinações mitóticas (ZHU et al. 1992; HARBOUR 2001). Além da perda do *RB1*, outras alterações genéticas são necessárias para o desenvolvimento da neoplasia. No entanto, estas ainda não estão bem elucidadas (CLASSON e DYSON 2001; DYER e BREMNER 2005).

Macroscopicamente, o retinoblastoma se apresenta como uma lesão branco-acinzentada, com aparência algodonosa e macia, entremeada de espículas brancas e brilho, que correspondem à calcificação. O aspecto da lesão depende da forma de crescimento do tumor, que pode também se correlacionar com a apresentação clínica e comportamento biológico, especialmente a forma de disseminação intra ou extra-ocular (ZIMMERMAN 1985; MCLEAN et al. 1994; MCLEAN 1996).

O crescimento do tumor é dito exofítico quando este cresce em direção ao espaço sub-retiniano, geralmente levando a descolamento de retina e podendo invadir a coróide através da membrana de Bruch (SPENCER 1975; KOPELMAN et al. 1987; DONALDSON e SMITH 1989; MCLEAN et al. 1994; MCLEAN 1996). O crescimento é endofítico quando o tumor prolifera em direção à câmara vítrea. Estas neoplasias tendem a produzir flocos de tumor flutuantes, conhecidos como sementes vítreas. Ao ocupar a câmara anterior, podem atingir a circulação venosa da conjuntiva e de lá permear os vasos linfáticos e metastatizar para linfonodos

regionais (CROXATTO et al. 1983; TOSI et al. 1989; MCLEAN et al. 1994; MCLEAN 1996; KARCIOGLU et al. 1997). A forma de crescimento do tipo mista, a mais comum, ocorre quando a lesão reúne aspectos endofíticos e exofíticos (SHIELDS e SHIELDS 1992; MCLEAN et al. 1994; MCLEAN 1996). Finalmente, a infiltração difusa do retinoblastoma ocorre com menor frequência e as células tumorais infiltram a retina sem formar grandes massas ou calcificações. Esta é a forma de mais difícil diagnóstico, inicialmente confundida com outros processos inflamatórios (hipópio) (CROXATTO et al. 1983; GROSSNIKLAUS et al. 1998).

O retinoblastoma primário da glândula pineal é denominado retinoblastoma trilateral ou pinealoblastoma (SHIELDS et al. 2001). Sua ocorrência é bastante rara e apresenta-se com maior frequência isoladamente. Na maioria dos casos relatados há história familiar positiva de retinoblastoma e a doença é usualmente fatal. Estes tumores podem aparecer após vários anos depois do término do tratamento do retinoblastoma. São geralmente mais diferenciados que o tumor inicial, o que os distingue dos retinoblastomas metastáticos, que, por sua vez, se apresentam como tumores múltiplos, indiferenciados (KIVELA 1999; HURWITZ et al. 2002).

Histologicamente, o retinoblastoma é um tumor neuroectodérmico maligno, isto é, uma neoplasia pouco diferenciada, composta por células com núcleo grande, basofílico, pleomórfico, geralmente com pouco citoplasma, numerosas figuras de mitose e significativas modificações necróticas ou apoptóticas (SANG e ALBERT 1982; MOLNAR et al. 1984; SALAZAR-FLORES e AMBROSIUS-DIENER 1986; SHUANGSHOTI et al. 1989). As áreas viáveis estão, geralmente, próximas a vasos sangüíneos e as calcificações são bastante comuns, desenvolvidas originalmente sob áreas de necrose (BURNIER et al. 1990).

Um dos aspectos característicos da neoplasia são as pseudo-rosetas e as rosetas de Flexner e Wintersteiner. As pseudo-rosetas são encontradas em praticamente todos os retinoblastomas, representando um padrão clássico, onde há tumor viável em manguitos perivasculares e as células que distam mais que 90 a 100 micrômetros do centro do vaso entram em necrose. As rosetas de Flexner e Wintersteiner são consideradas como uma tentativa de diferenciação em fotorreceptores, presentes em tumores mais diferenciados. Todavia, também são observadas em pinealoblastomas e meduloepiteliomas (TS'O et al. 1969; TAJIMA et al. 1994). As rosetas de Homer Wright são menos comuns que as rosetas de Flexner-Wintersteiner e são encontradas também em tumores neuroblásticos. Estas rosetas não circundam o lúmen, mas lançam prolongamentos citoplasmáticos que partem do centro da roseta. Aproximadamente 6 % dos tumores mostram uma diferenciação em fotorreceptor que se assemelha a um buquê de flores, chamada de *fleurete* (GONZALEZ-FERNANDEZ et al. 1992). Os retinoblastomas são classificados em bem diferenciados quando áreas com as rosetas e/ou *fleuretes* estão representadas, e são pouco diferenciados ou indiferenciados quando não há evidência da formação das rosetas (TS'O et al. 1969; TAJIMA et al. 1994).

Existe uma entidade semelhante ao retinoblastoma denominada retinocitoma, em que células gliais e *fleurete* estão presentes (SHIELDS et al. 1991). Nestes casos pode ocorrer regressão espontânea do tumor, que cursa com atrofia ocular, calcificação e proliferação epitelial retiniana e ciliar, sendo essa condição denominada *phthisis bulbi* (BISHOP e MADSON 1975; SHIELDS et al. 1991 SINGH et al. 1993). A suposição de que os retinoblastomas indiferenciados sejam mais agressivos e associados a pior prognóstico, vem de um trabalho de 1941 publicado por PARKHILL e BENEDICT.

A evolução de uma célula maligna de um foco inicial para metástase à distância é o resultado de eventos moleculares sucessivos, que propiciam vantagens para o crescimento e a sobrevivência da célula tumoral sobre as células adjacentes. Uma vez estabelecida como uma neoplasia primária, a progressão tumoral pode estar ameaçada por limitações de espaço, nutrição e oxigênio. Em resposta a estas limitações, o tumor pode adquirir habilidades para colonizar novos sítios onde poderá continuar a se desenvolver. Tais habilidades requerem alterações moleculares que permitam que o tumor possa invadir tecidos adjacentes, atingir a corrente sanguínea, sobreviver enquanto viaja através do corpo, implantar-se no tecido distante, interagir com o novo ambiente, evadir-se do sistema imunológico, recrutar vasos sanguíneos e continuar a proliferar (HANAHAHAN e WEINBERG 2000). O retinoblastoma intra-ocular pode disseminar-se das seguintes formas (SPENCER 1975; ZIMMERMAN 1985; MCLEAN et al. 1994):

- Por invasão direta ao longo da extensão do nervo óptico para o cérebro, podendo também se estender para o tecido orbitário e ossos adjacentes à nasofaringe via seios da face, ou crânio via forames;
- As células tumorais invadem o espaço subaracnoídeo no trajeto do nervo óptico e leptomeninges. Isto pode ocorrer mesmo quando não há tumor detectável no coto do nervo óptico. Através do líquido cefalorraquidiano as células tumorais podem alcançar a medula espinhal, sítios distantes do cérebro e o nervo óptico contralateral. A formação tumoral nestes sítios constitui metástases verdadeiras, ao contrário da invasão local;
- Através das principais vias de disseminação hematogênica, que são a invasão pós-orbitária e em menor grau a invasão de coróide, através dos vasos

sanguíneos da retina, resultando em metástase à distância nos pulmões, ossos, cérebro e outras vísceras;

- Por disseminação linfática, que ocorre quando o tumor está localizado anteriormente ou nos casos em que há invasão extra-ocular da massa tumoral. Apenas os tumores com esta característica podem estender-se via sistema linfático.

O quadro clínico do retinoblastoma é dependente do tamanho e localização do tumor. A forma de apresentação mais comum é a leucocoria (ABRAMSON et al. 1998; HURWITZ et al. 2002). A leucocoria é o reflexo branco da pupila (olho de gato), manifesto quando o tumor é extenso ou quando causa descolamento da retina, impulsionado pela massa retrolental que é visível através da pupila. Outras formas de apresentação incluem estrabismo, hiperemia conjuntival, cegueira e glaucoma (ABRAMSON et al. 1998; SHIELDS e SHIELDS 1999; HURWITZ et al. 2002). As crianças que apresentam estes sinais devem ser examinadas por um oftalmologista para exclusão ou confirmação do diagnóstico de retinoblastoma.

Outros tumores podem acometer a retina com menor frequência, tais como: astrocitoma e meduloepitelioma (SHIELDS et al. 1991). Um grande número de patologias benignas pode simular um tumor ocular, tais como endoftalmite por *Toxocara canis*, doença de Coats e hiperplasia primária vítrea persistente (HPVP). Estas três situações correspondem a 60% dos diagnósticos diferenciais com retinoblastoma (MCLEAN et al. 1994). A toxocaríase é causada por um parasita nematódeo (*Toxocara canis*), a sorologia e a história clínica auxiliam no diagnóstico (HURWITZ et al. 2002). A HPVP é uma anomalia congênita que resulta em vascularização do vítreo com descolamento de retina e catarata (KUKER e RAMAEKERS 1999).

Diferente das patologias descritas anteriormente, a doença de Coats não apresenta vascularização e fibrose do vítreo e caracteriza-se por telangiectasia de vasos periféricos da retina, que produzem exsudação rica em lipídios, com conseqüente descolamento da retina (AYESH et al. 1976; FOGLE et al. 1978).

As técnicas de imagem como ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) de crânio e órbita e ressonância nuclear magnética (RNM) auxiliam na diferenciação destas patologias (KATZ et al. 1984; POTTER et al. 1996; EDWARD et al. 1998; WYCLIFFE e MAFFE 1999). O diagnóstico errôneo de catarata pode determinar o atraso no diagnóstico do retinoblastoma e está associado à invasão do nervo óptico, extensão orbitária e doença metastática (ZIMMERMAN 1985). Pesquisas realizadas na Inglaterra (GODDARD et al. 1999), Argentina (CHANTADA et al. 1999b) e Brasil (ERWENNE e FRANCO 1989) mostram que o atraso no diagnóstico esteve relacionado à doença avançada e/ou extraocular. Os tumores extra-oculares apresentam-se freqüentemente como uma massa orbitária com proptose (ABRAMSON et al. 1998). Quando há metástase para o sistema nervoso central (SNC), o paciente pode apresentar cefaléia, vômitos, anorexia e irritabilidade (MACKAY et al. 1984).

A apresentação clínica, as características radiológicas e os achados à ultrassonografia são típicos na maioria dos pacientes portadores de retinoblastoma, não sendo um dilema diagnóstico para um oftalmologista oncológico experiente. O retinoblastoma é uma das poucas neoplasias que pode ser tratada sem confirmação diagnóstica por exame histopatológico (KNUDSON 1971). A confirmação diagnóstica pode ser feita através de um exame de fundo de olho, sob anestesia geral e ultra-sonografia do olho (KNUDSON 1971; HURWITZ et al. 2002).

O aspecto do retinoblastoma à oftalmoscopia é o de uma massa rosada e branca como flocos de neve projetada no vítreo; porém, achados associados como descolamento de retina, hemorragia vítrea ou opacificação do cristalino, freqüentemente prejudicam a avaliação, sendo recomendado exame sob anestesia e dilatação pupilar para uma avaliação completa da retina acrescida da USG ocular. Quando o tumor é avançado, pode ser difícil diferenciar sementes vítreas e lesões multifocais; contudo, esta distinção tem importância no prognóstico do paciente e também para o aconselhamento genético aos familiares (HURWITZ et al. 2002). Os demais exames, tais como TC de crânio e órbita (ARRIGG et al. 1983) e, eventualmente, RNM de órbita (SMITH et al. 1990; WYCLIFFE e MAFFE 1999), são úteis na detecção do pinealoblastoma, bem como na avaliação do envolvimento do nervo óptico e das estruturas peri-orbitárias. A RNM da órbita também auxilia na diferenciação entre retinoblastoma e vasculopatia retiniana exsudativa (doença de Coats) (AYESH et al. 1976; FOGLE et al. 1978; ABRAMSON e SCHEFLER 2004). Outros exames como mielograma, exame citológico do líquido cefalorraquidiano e cintilografia óssea geralmente não são recomendados na avaliação inicial dos casos de tumor intra-ocular e são reservados para os casos suspeitos de envolvimento extra-ocular, determinados pelos achados clínicos, de imagem e histopatológicos (SHIELDS e AUGSBURGUER 1981; PRATT et al. 1989; MOHNEY e ROBERTSON 1994; MOSCINSKI et al. 1996; AZAR et al. 2003; ZACHAROULIS et al. 2006).

Os centros de referência para tratamento do retinoblastoma não são uniformes quanto à utilização de estadiamento para tumores intra e extra-oculares. Para os tumores intra-oculares, a classificação de Reese e Ellsworth (RE) é a mais aceita; descrevendo os achados oftalmológicos e fornecendo poucas informações quanto à

preservação ocular com QT (REESE e ELLSWORTH 1963; GREENE et al. 2002; ABRAMSON e SCHEFLER 2004) e não é aplicada para determinar o prognóstico ocular nos dias atuais; a classificação RE está descrita no Quadro 1. A classificação preconizada pelo *St. Jude Children's Research Hospital* (HOWARTH et al. 1980), modificada posteriormente por PRATT et al. (1997), ajudou a identificar pacientes que deveriam receber ou não QT adjuvante. A classificação clínico-patológica proposta por GRABOWSKI e ABRAMSON (1987) e a Classificação de Essen (adaptação da classificação de RE) (DE SUTTER et al. 1993) são utilizadas por alguns autores.

Atualmente, estão sendo desenvolvidos novos sistemas de classificação que acrescentem dados para determinar a probabilidade de preservação ocular com QT e com o tratamento oftalmológico focal (LINN MURPHREE 2005). Esta classificação ainda está sofrendo modificações é baseada na extensão e localização do retinoblastoma intra-ocular. Tem sido utilizada nos protocolos do Children's Oncology Group (COG) para determinar a indicação de QT e terapia focal em tumores bilaterais e unilaterais não avançados (SHIELDS et al. 2004a).

Na tentativa de uniformizar o estadiamento dos tumores extra-oculares, existe a proposição de um novo estadiamento, elaborada por especialistas de vários países. Na nova classificação proposta, os pacientes serão estratificados de acordo com a extensão do tumor após a enucleação e a presença de doença metastática (CHANTADA et al. 2005).

A necessidade de identificar quais são os pacientes que apresentam maior risco de desenvolver recorrência local ou doença metastática influenciaram vários estudos, nos quais a invasão do nervo óptico e das túnicas oculares (coróide e esclera) são apontados como os mais importantes fatores preditivos de recidiva

(MACKAY et al. 1984; MAGRAMM et al. 1989; MESSMER et al. 1991b; SHIELDS et al. 1993; CHANTADA et al. 2004; SINGH et al. 2000).

Em 1996 KHELFAOUI et al., com base no exame histopatológico de 172 pacientes, propuseram a divisão em 5 grupos para a invasão das túnica ocular e 4, para a invasão do nervo óptico para predizer o prognóstico dos pacientes analisados (Quadro 2). SHIELDS et al. (1993) também relataram que a invasão do nervo óptico além da lâmina cribosa e/ou infiltração maciça da coróide estão associados a uma maior frequência de doença disseminada (doença orbitária e/ou metástase à distância) após enucleação.

Quadro 1 – Classificação Reese-Ellsworth para tumores intra-oculares.

Grupo 1	Muito favorável A. Tumor solitário menor do que 4 diâmetro papilar (DP [#]) no equador ou posterior a ele B. Tumores múltiplos, menor que 4 DP, junto ou atrás do equador.
Grupo 2	Favorável A. Tumor solitário com 4 a 10 DP, junto ou atrás do equador. B. Tumores múltiplos, com tamanho de 4 a 10 DP atrás do equador.
Grupo 3	Duvidoso A. Qualquer tumor anterior ao equador. B. Tumor solitário maior que 10 DP atrás do equador.
Grupo 4	Desfavorável A. Tumores múltiplos, alguns maiores do que 10 DP. B. Qualquer tumor estendendo-se anteriormente a “ora serrata.”
Grupo 5	Muito desfavorável A. Tumor maciço, envolvendo mais da metade da retina. B. Sementes vítreas com qualquer tamanho de tumor.

diâmetro papilar (DP) = 1,6 mm

Fonte: REESE e ELLSWORTH (1963)

O desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, definido como angiogênese, resultante da limitação de nutrientes e oxigênio para as células, pode estar relacionado à disseminação metastática em vários tumores, por permitir que as células tumorais acessem a circulação sanguínea. Um importante mecanismo molecular que induz a angiogênese em retinoblastomas e outros tumores é a expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). A hipóxia, que é comum no retinoblastoma, induz o aumento da expressão do VEGF, por mecanismos ainda desconhecidos (KVANTA et al. 1996). A capacidade de angiogênese pode ser avaliada através da quantificação da área vascular relativa do tumor e parece estar relacionada com o risco de desenvolver metástase e/ou doença orbitária após a enucleação (MARBACK et al. 2003).

A invasão maciça de coróide, os envoltórios da órbita ou do nervo óptico após a lâmina cribosa têm sido descritos como os principais fatores de risco histopatológicos preditivos de recidiva em retinoblastoma (FINGER et al. 2002; e ABRAMSON et al. 2004).

Os fatores clínicos relacionados ao prognóstico incluem atraso no diagnóstico, disseminação extra-ocular e lateralidade. O atraso no diagnóstico tem grande impacto no prognóstico, especialmente nos casos com tempo de queixa superior a 6 meses (RODRIGUES et al. 2004), nos países onde as condições sócio-econômicas e acesso à saúde são precários e nos casos em que os pediatras não fazem o diagnóstico (PAWLAK 1975; ERWENNE e FRANCO 1989; MESSMER et al. 1991b; GODDARD et al. 1999; CHANTADA et al. 1999b; ANTONELI et al. 2004). Além disso, procedimentos cirúrgicos realizados inadvertidamente em pacientes portadores de retinoblastoma, tais como: vitrectomia pars plana,

predisõem à extensão orbitária ou metástase (STEVENSON et al. 1989; SHIELDS et al. 2000).

Os pacientes com retinoblastoma unilateral, por apresentarem apenas um olho afetado, têm menor risco de disseminação da doença via nervo óptico ou extensão orbitária, quando comparados àqueles com retinoblastoma bilateral. Por outro lado, alguns estudos sugerem que o risco de metástase é similar para os dois grupos, pois os casos de retinoblastoma unilateral apresentam diagnóstico tardio e, conseqüentemente, estádios mais avançados da doença (STANNARD et al. 1979; MACKAY et al. 1984 HAYE et al. 1989). KOPELMAN et al. (1987), em análise multivariada dirigida para lateralidade, observaram que as diferenças genéticas entre tumores unilaterais e bilaterais e o maior volume tumoral, conferem um maior potencial de metastatizar aos pacientes que desenvolvem tumor bilateral.

Quadro 2 - Graduação da invasão tumoral de tûnicas e nervo óptico.

Invasão das Tûnicas Oculares	Invasão do nervo óptico
I- Sem invasão de coróide;	I- Sem envolvimento do nervo óptico;
II- Invasão focal de coróide - membrana de Bruch invadida com 1 a 3 clusters de células tumorais;	II- Invasão sem ultrapassar a lâmina cribosa;
III- Invasão maciça de coróide - qualquer envolvimento maior que o focal;	III- Invasão pós lâmina cribosa sem acometer a margem cirúrgica;
IV- Envolvimento de espessura parcial da esclera;	IV- Margem cirúrgica comprometida e/ou células tumorais no espaço subaracnoídeo.
V- Extensão extra-escleral.	

Fonte: KHELFAOUI et al. (1996).

Nos anos 70 e 80, embora a enucleação e a radioterapia externa permanecessem como as formas mais comuns de tratamento, nos principais centros

de referência havia uma tendência ao tratamento conservador (ABRAMSON et al. 1982; SHIELDS et al. 1989a). Antes disso, alguns autores já preconizavam o uso de radioterapia local com placas de cobalto como primeira alternativa de tratamento conservador nos pacientes com tumores de dimensões menores (REESE e ELLSWORTH 1963; STALLARD 1966).

O retinoblastoma é um tumor radiosensível e a radioterapia externa pode ser considerada como opção inicial de tratamento em crianças com tumores pequenos que envolvam a mácula e na presença de sementes vítreas. Em tumores multifocais, nos quais a terapia focal é ineficaz, ou na continuidade do tratamento de casos em que houve falha no tratamento local, a radioterapia externa também seu papel (ABRAMSON et al. 2003). A dose prescrita é de 4200 a 4600 cGy (administrada de forma fracionada 180 a 200 cGy diariamente 5 vezes por semana).

O controle local no olho irradiado, definido como preservação do olho, varia entre 10% (ABRAMSON et al. 1981), 29% (HAYE et al. 1987), 66% (HUNGERFORD et al. 1995) e 70 % (KINGSTON et al. 1996). A indicação de radioterapia para preservação do olho e controle das recidivas dependerá do estadiamento RE e da aplicabilidade das demais técnicas de tratamento local no momento do tratamento (HUNGERFORD et al. 1995; TOMA et al. 1995). Os danos à retina, ao nervo óptico e ao cristalino, além das deformidades ósseas devem ser considerados no tratamento destes pacientes e, certamente determinaram mudanças nas técnicas de radioterapia externa ao longo destes anos (BROOKS et al. 1990). Na maioria dos casos em que se aplica radioterapia externa, preferencialmente utiliza-se o portal anterior, baseado na observação de que 75% dos pacientes têm tumor até a ora serrata e 81% dos olhos enucleados têm tumor na periferia e podem ser tratados de forma inadequada se for usado um portal lateral. O tratamento das sementes

vítreas pode ser efetuado por este método. Os campos são calculados de forma que o cristalino radiosensível receba dose bem inferior que a retina, porém, a maioria dos pacientes vai necessitar de extração de catarata no futuro (HOWARD e ELLSWORTH 1966; ELLSWORTH 1969; HOWARTH et al. 1980; ABRAMSON e SCHEFLER 2004).

A qualidade da visão em pacientes com retinoblastoma macular tratados com radioterapia externa dependerá do tamanho da lesão e do grau de envolvimento da fóvea (WEISS et al. 1994). Podem ocorrer alterações decorrentes da hipoplasia em ossos facial e temporal, especialmente em crianças muito jovens e as deformidades são mais marcantes quando ambos os olhos são tratados com campos paralelos e quando as crianças foram tratadas antes dos 6 meses de idade (FOOTE et al. 1989; MESSMER et al. 1991a).

Além disso, a radioterapia pode induzir segunda neoplasia no campo irradiado. O risco de desenvolvimento de segunda neoplasia em crianças portadoras de retinoblastoma germinal ou hereditário ocorre pela presença do gene RB1 mutado (HANSEN et al. 1985; DRAPER et al. 1986; ENG et al. 1993; WONG et al. 1997; FLETCHER et al. 2004; SCHLIENGER et al. 2004; KLEINERMAN et al. 2005). Estes pacientes têm uma incidência cumulativa de segundo câncer 50 anos após o diagnóstico de 33 a 51% *versus* 5 a 11%, quando comparados aos portadores de retinoblastoma esporádico (WONG et al. 1997; KLEINERMAN et al. 2005). Existe uma estimativa de que a incidência cumulativa de desenvolver segunda neoplasia seja de 1% por ano, sendo a segunda neoplasia a principal causa de morte em 10 anos após o diagnóstico (SHIELDS e SHIELDS 1999; WONG et al. 1997). A predisposição genética tem maior impacto no câncer subsequente naqueles pacientes submetidos à radioterapia. Os osteossarcomas (37%) e os sarcomas de partes moles

(10%) são os tipos histológicos mais prevalentes, seguidos de pinealoblastoma, melanoma cutâneo, tumores cerebrais, doença de Hodgkin, câncer de pulmão e mama (ABRAMSON et al. 1979; BOICE 1996; IMHOF et al. 1997; WONG et al. 1997; DUNKEL et al. 1998; KLEINERMAN et al. 2000). Também tem sido sugerido que uma maior ocorrência de lipomas nos pacientes portadores de retinoblastoma germinal possa estar associada a mutações do gene RB1 (LI et al. 1997)

A QT para tratamento de retinoblastomas iniciou-se na década de 50 (KUPFER 1953). Na última década, o uso de QT sistêmica, com efeito redutor do tumor, denominada quimiorredução, foi a estratégia inicial de tratamento nos pacientes com tumores intra-oculares e visão ainda preservada. As drogas preconizadas foram carboplatina, etoposide e vincristina (SHIELDS et al. 1997 MOLL et al. 2003). A quimiorredução, associada ao tratamento local, com termoterapia, crioterapia e braquiterapia, tem permitido a redução do volume tumoral e a conservação de um maior número de olhos, evitando a radioterapia externa e suas complicações locais como catarata e/ou edema macular radioinduzidos, especialmente nos pacientes com doença em estádios iniciais (RE I-III) (SHIELDS et al. 1989b; SHIELDS JA et al. 1994; GALLIE et al. 1996; MURPHREE et al. 1996; GREENWALD e STRAUSS 1996, FRIEDMAN et al. 2000; BECK et al. 2000; WILSON et al. 2001; SHIELDS et al. 2002; BRICHARD et al. 2002; RODRIGUEZ-GALINDO et al. 2003a; ERWENNE et al. 2003).

De acordo com ABRAMSON e SCHEFLER (2004) as indicações da quimiorredução ainda não estão bem estabelecidas, porém, em geral, é empregada com o intuito de evitar enucleação e a radioterapia externa, especialmente em 3 situações: 1) crianças com visão e lesões cujo tamanho contra-indicam tratamento

local oftalmológico; 2) crianças abaixo de 1 ano para postergar a radioterapia externa; 3) modalidade única de tratamento para preservação ocular em crianças de qualquer idade com retinoblastoma avançado uni ou bilateral

A radioterapia externa e a enucleação podem ser evitadas em muitos casos de retinoblastomas classificados como grupo RE I (doença mínima) até IV (doença moderada) (SHIELDS et al. 2002). Segundo alguns autores, as formas mais avançadas de retinoblastoma intra-ocular, RE IV e V, continuam apresentando grande dificuldade na escolha da melhor terapêutica, sendo empregadas, com frequência, a radioterapia externa e a enucleação, adicionadas à QT adjuvante (MURPHREE et al. 1996; SHIELDS et al. 2004b). Ainda não está bem explicado o motivo do aparecimento de novos tumores em pacientes tratados com quimiorredução. A principal hipótese é a de que a quimiorredução facilita a seleção de células tumorais quimio-resistentes (SCOTT et al. 1998; DE POTTER 2002). A quimiorredução apresenta risco potencial de provocar segunda neoplasia, uma vez que os agentes utilizados nos esquemas de quimiorredução em retinoblastoma têm demonstrado relação com segunda neoplasia em estudos com outros tumores. Os pacientes tratados de câncer de ovário com esquemas quimioterápicos baseados em platina apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de leucemia secundária (TRAVIS et al. 1999; YOKOYAMA et al. 2000). Além disso, tem sido descrita a relação entre etoposide e leucemia mielóide aguda (LMA) em sobreviventes de câncer infantil (WHITE et al. 1985; RIVERA et al. 1994; JOEL 1996; FELICE et al. 1998).

Os avanços na terapêutica, aliados aos outros progressos nos meios diagnósticos e cuidados clínicos, melhoraram a sobrevida dos pacientes com retinoblastoma, que aumentou de 30 %, na década de 30, para 95 % na década de 90

(SHIELDS e SHIELDS 1999; ANTONELI et al. 2003a). As melhores taxas de sobrevida são observadas nos pacientes com doença restrita ao olho, embora alguns pacientes tenham desenvolvido doença metastática, mesmo após a enucleação (ABRAMSON et al. 1985; SANDERS et al. 1988; DOZ et al. 1994). Os pacientes com doença disseminada, seja para o SNC ou para outros sítios, permanecem incuráveis, mesmo após tratamento agressivo (SCHVARTZMAN et al. 1996; NAMOUNI et al. 1997; RODRIGUEZ-GALINDO et al. 2003b; ANTONELI et al. 2003b).

O uso de QT adjuvante em retinoblastoma tem motivado uma série de estudos durante as últimas duas décadas (ACQUAVIVA et al. 1982; ZELTER et al. 1988, 1991; WHITE 1991; SCHVARTZMAN et al. 1996; FINGER et al. 1999). Sua utilização tem sido discutida no intuito de prevenir doença metastática em crianças com retinoblastoma com alto risco para recidiva (WHITE 1991; PRATT et al. 1994; ANTONELI 1999). Seu emprego é aceito em casos de doença extraescleral microscópica, envolvimento de nervo óptico na linha de ressecção e/ou espaço subaracnóide. No entanto, o uso de QT em outras situações de envolvimento extrarretiniano não é consenso. A baixa incidência do retinoblastoma e a grande heterogeneidade na terapêutica nos centros de tratamento são as maiores dificuldades para determinar quais são os pacientes de alto risco para recidiva e se estes realmente se beneficiariam da quimioprofilaxia. (GRABOWSKI e ABRAMSON 1987; ZELTER et al. 1991; WHITE 1991; KHELFAOUI et al. 1996; SCHVARTZMAN et al. 1996; UUISITALO et al. 2001; HONAVAR et al. 2002).

Enquanto os estudos não definem as características genéticas e moleculares capazes de predizer quais tumores vão desenvolver metástase (FINGER et al. 2002), a escassez de estudos latino-americanos sobre os fatores de risco histopatológicos,

aliada à magnitude desta neoplasia no Brasil, justificam a realização do presente estudo, incluindo pacientes tratados em uma instituição brasileira, que é referência nacional para o tratamento do retinoblastoma. Da mesma forma, a determinação do real papel da QT adjuvante nos pacientes portadores de retinoblastoma de alto risco é de fundamental importância no sentido de aumentar a SLE e evitar a toxicidade em pacientes que não se beneficiam de QT após a enucleação.

2 OBJETIVOS

1. Identificar os fatores de risco para recaída local e metástases à distância em pacientes enucleados por retinoblastoma intra-ocular.
2. Avaliar o impacto da QT adjuvante na sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) nos pacientes de alto risco para recidiva.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

INTRAOCULAR RETINOBLASTOMA: HISTOPATHOLOGIC RISK FACTORS FOR RECURRENCE AND THE ROLE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Flavio Steinhorst, M.D.¹

Celia Beatriz Gianotti Antoneli, MD, PhD.²

Victor Eduardo Arrua Arias, MD, PhD.³

Karina Braga Ribeiro, DDS, PhD⁴

Presented at the XX Congresso Latino-Americano de Oncologia Pediátrica of the
SIOP, Campo Grande, MS - Brazil, April 16-22, 2005.

Submitted for publication

Cancer

INTRAOCULAR RETINOBLASTOMA: HISTOPATHOLOGIC RISK FACTORS FOR RECURRENCE AND THE ROLE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY.

Flavio Steinhorst, M.D.¹; Celia Beatriz Gianotti Antoneli, MD, PhD.²; Victor
Eduardo Arrua Arias, MD, PhD.²; Karina Braga Ribeiro, DDS, PhD²

1. Post-Graduation student. Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo, São Paulo, Brazil.
2. Department of Pediatric Oncology, Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo, São Paulo, Brazil.
3. Department of Pathology, Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo, São Paulo, Brazil.
4. Hospital Cancer Registry, Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo, São Paulo, Brazil.

Corresponding author:

Karina de Cássia Braga Ribeiro, DDS, PhD

Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo

Rua Professor Antônio Prudente, 211 São Paulo – SP

CEP 01509-010 Brazil

Phone: (55)(11)21895047 Fax: (55)(11)21895113 e-mail: kbribeiro@giro.com.br

Running title: Risk factors for relapse in retinoblastoma

Number of text pages: 21

Number of tables: 4 Number of illustrations: 2

Précis: The authors evaluated histopathologic risk factors for recurrence in patients with unilateral intraocular retinoblastoma and the role of adjuvant chemotherapy. Postlaminary optic nerve invasion was the only independent risk factor and chemotherapy has a significant impact on event-free survival.

Keywords: retinoblastoma; retinoblastoma/histopathology; recurrence; chemotherapy; risk factors; prognosis.

Manuscript category: Original article

Abstract:

Background: In the last few decades survival rates of children with retinoblastoma have improved from 25 to more than 90%, but the frequency of metastatic disease remains around 10%. However, there is no consensus about the risk factors for recurrence and indications for adjuvant chemotherapy. This study was designed to identify risk factors for relapse as well as describing the role of adjuvant chemotherapy for patients presenting high-risk histopathologic characteristics.

Methods: This is a retrospective cohort study including 147 patients with intraocular retinoblastoma initially submitted to enucleation at A C Camargo Hospital, Brazil, between 1986 and 2000. Logistic regression model was used to identify risk factors for recurrence. Survival analysis was based on the Kaplan Meier method, and the log-rank test was used to compare survival curves.

Results: Postlaminary optic nerve invasion was the only independent risk factor for recurrence (Adjusted OR=21.73; 95% CI 2.97-158.73). The adjuvant chemotherapy had a positive impact on 5-year event-free survival in patients with postlaminary optic nerve invasion (no chemotherapy = 40.0% vs. with chemotherapy = 87.5%; $p=0.032$). Adjuvant chemotherapy for patients with postlaminary optic nerve invasion did not have influence on overall survival rates (without chemotherapy = 80.0 vs. with chemotherapy = 85.7%; $p=0.631$).

Conclusions: Postlaminary optic nerve invasion is a histopathologic risk factor for recurrence. The use of adjuvant chemotherapy is beneficial in preventing recurrences

in these patients. The lack of a significant impact on 5-year overall survival rates could be explained by the success of salvage therapy.

INTRODUCTION

Retinoblastoma is a malignant tumor arising from embryonic neural cells from retina¹. It is the most common childhood intraocular neoplasm, corresponding to about 3% of all neoplasms among children younger than 15 years of age in developed countries with an incidence rate of 4 new cases/1 million children annually. There are evidences showing that in developing countries from Latin America, Africa, and Asia, retinoblastoma is more frequent. In these countries, many children with retinoblastoma have a late diagnosis, when disease is already extraocular with a poor prognosis²⁻⁴. In the last few decades survival rates improved from 25 to more than 90%, but the frequency of metastatic disease remains around 10%, even after enucleation⁵⁻⁷. Risk factors for retinoblastoma metastasis can be grouped into four categories: clinical, histopathologic, genetic and molecular⁸. Optic nerve infiltration beyond lamina cribrosa and choroidal invasion has been indicated as the main risk histopathologic factors for recurrence⁹⁻²². In those cases in which tumor presents with loco-regional invasion and distant metastasis without CNS involvement, advances in chemotherapy have increased survival²³⁻²⁶.

The real need for adjuvant chemotherapy in patients with intraocular retinoblastoma but with high risk histopathologic features remains undefined, and treatment centers utilize different criteria for recommending such treatment²⁷. In this study, our aim was to contribute with data from a single Brazilian institution, analyzing risk factors for relapse as well as describing the role of adjuvant chemotherapy for patients presenting high-risk histological characteristics.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective cohort study including 147 consecutive patients with unilateral intraocular retinoblastoma, initially submitted to enucleation, admitted for diagnosis and treatment at Ophthalmology and Pediatrics Departments of the Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer AC Camargo, from 1986 to 2000. Medical charts were reviewed and demographic, clinical, pathological, and follow-up data were extracted using a form specially designed for the study. All pathologic slides were reviewed by a single pathologist (VEAA). The following exclusion criteria were adopted: previous treatment, phthisis bulbi and extraocular disease diagnosed on pathologic review (scleral involvement, orbital disease or cut end optic nerve positive for tumor). The following variables were evaluated: age, gender, race, familiar history, lag-time, first sign/symptom, tumor size, differentiation, growth pattern, number of foci, optic nerve involvement, choroidal invasion, iris invasion, vitreous seeding, size of the cut of the optic nerve, adjuvant chemotherapy, recurrence, site of recurrence, second neoplasm, status at the last objective evaluation. Lag time was defined as the interval between symptom onset and diagnosis²⁸. Tumors were classified as well differentiated when areas with well-formed Flexner-Wintersteiner rosettes were present, and undifferentiated if there was no evidence of rosette formation or poorly differentiated when any degree of differentiation was present in the specimen examined. Growth patterns were classified as exophytic, endophytic, mixed or diffuse plaque-type²⁹. In 25 cases the optic nerve status was not evaluated since the size of the cut end was less than 1 mm, but in all of them optic nerve margin was tumor-free.

Children first admitted at hospital in the period between 1986 and 1990 received adjuvant chemotherapy if they presented any of the following risk factors: tumor occupying more than 10% of the eyeball, cut of the optic nerve ≤ 5 mm or tumor invading beyond lamina cribrosa³⁰. Chemotherapy schedule consisted of 10 cycles of cyclophosphamide (30 mg/kg/day) plus vincristine (0.05 mg/kg/day), repeated within an interval of 21 days. Patients first admitted for treatment from 1991 to 1994, presenting any of the risk factors described above, was randomized to receive or not chemotherapy post-enucleation which consisted of the same protocol used during 1986-1990. From 1995 onwards no patient with intraocular retinoblastoma and high-risk histopathologic features has received chemotherapy post-enucleation. In the period of randomization, protocol was approved by the institutional review board, and written consent was obtained for all patients before therapy. Follow-up information included: diagnosis of recurrence (assessed through clinical examination, imaging tests and histological specimens), second malignant neoplasm, and vital status. Event-free survival (EFS) was defined as the interval time from the enucleation until first recurrence, second malignancy or death. Overall survival (OS) was defined as the time between diagnosis and last objective evaluation or death. Children were considered as lost of follow-up if they had missing appointments for 24 months or more prior to the closing of the study (August/2005).

To analyze risk factors for recurrence only the subset of patients not submitted to chemotherapy was selected (n=88) because the chemotherapy can influence the risk of metastase. Statistical analysis comprised descriptive statistics, chi-square or Fisher's exact test, and a logistic regression model to identify risk factors for recurrence (local or distant). Logistic regression model was built using

stepwise forward selection and selected variables were those with $p < 0.20$ in the univariate analysis. Hosmer and Lemeshow test was used to assess the goodness-of-fit of the final model for recurrence. Survival analysis was based on the Kaplan Meier method, and the log-rank test was used to compare survival curves. For all statistical tests, alpha error = 5%.

RESULTS

There were 78 male (53.1%) and 69 female (46.1%). The age at diagnosis ranged from 2 to 96 months (mean=30.3; standard deviation=16.1 months). The median lag-time was 4 months (ranged from 0 to 36 months). Leukocoria was the most frequent sign (78.4%). The familial history of retinoblastoma was present in only 7 patients (4.8%). All children but two presented Reese-Ellsworth stage V. All patients underwent enucleation between 0 to 161 days (median = 14 days) after the diagnosis of retinoblastoma (Table 1).

One hundred and forty-two patients (96.6%) had at least one of the following characteristics: postlaminary invasion of the optic nerve, tumor size $\geq 10\%$ of eyeball volume and length of optic nerve cut end ≤ 5 millimeters. One hundred and thirty-eight patients had tumors occupying $> 10\%$ of the eyeball associated with postlaminary optic nerve invasion and/or length of optic nerve cut end ≤ 5 millimeters. Forty children presented exclusively tumor size $> 10\%$ of eyeball volume. The histopathologic characteristics are described on Table 2.

Thirteen children (8.8%) presented local or distant relapse, distributed as follows: 7 local recurrences (53.8%), 2 local plus CSF (15.4%), 1 CSF only (7.7%), 1 bone marrow (7.7%), and 2 bone plus CNS (15.4%). On the univariate analysis, the following characteristics were identified as significant risk factors for recurrence: postlaminary optic nerve invasion ($p < 0.001$), choroidal invasion ($p = 0.004$), and scleral involvement ($p = 0.014$). The other variables were not significantly associated with recurrence, as shown on table 3. On multivariate analysis only the postlaminary

optic nerve invasion remained as independent histopathologic risk factor for recurrence (OR=21.73; 95% CI 2.97-158.73) (Table 4).

Adjuvant chemotherapy was administered to 59 patients (40.3%): 42 during the period 1986-1990, 16 between 1991 and 1994 (in this period 29 patients were randomized) and 1 patient in the period 1995-2000. At the end of the study, the follow-up status of the children was: 127 were alive without evidence of retinoblastoma, 7 dead due to cancer, and 16 were lost of follow-up (10.9%). All children who relapsed were submitted to salvage therapy, consisting of Ifosfamide/Etoposide plus Cisplatin/VM-26²⁵, and also external beam radiation therapy if indicated. There was one case of second neoplasm: a mediastinal teratoma in a boy who had received chorionic gonadotrophin as a treatment for a retractile testis.

Among patients with postlaminary optic nerve invasion, a higher 5-year OS rate was noted for that children who have received adjuvant chemotherapy (85.7%), compared to those who had not (80.0%), but the difference was not statistically significant ($p=0.631$) (Figure 1). On the analysis of EFS, however, we observed a statistically significant difference (no chemotherapy = 40.0% vs. chemotherapy = 87.5%; $p=0.032$) (Figure 2).

DISCUSSION

Patients with retinoblastoma have risk of metastasis related to clinical, histopathologic, molecular, and therapeutic factors⁸. Clinical risk factors comprise age at diagnosis, treatment, laterality and late diagnosis⁸.

The data about the role of massive choroidal infiltration and optic nerve invasion as prognostic factors are controversial^{10,12,31}. In our study, the frequency of choroidal involvement was 29.3%, which is comparable with the results reported by other authors^{10,32}, but higher than the reported by Messmer et al. (12.4%)¹². Kesty et al.³³ and Kopelman et al.³⁴ did not find relationship between the involvement of isolated choroidal and mortality by retinoblastoma. Shields et al.¹⁰ demonstrated that patients with choroidal infiltration are more susceptible to metastasis. On the report of Wang et al.³⁵ the choroidal infiltration was a risk factor for metastasis, but the same was not observed for the optic nerve involvement.

The rate of postlaminary ON invasion in our study was very similar to that reported by Chantada et al. (16.1%)³². However, it was very different from the frequencies described by other authors such as Honavar et al. (36.2%)³⁶, Magrann et al. (28%)³¹, and Messmer (5.6%)¹². Shields et al (1994)¹⁶ have described that the isolated optic nerve involvement was not a significant risk factor for metastasis, being significant only when associated to choroidal infiltration. Massive choroidal involvement and retrolaminar optic nerve involvement are considered by several authors as highly predictive of metastasis when associated^{10,12,15,21,31,33,34,37}. It is important to emphasize that among children who have relapsed, only five presented the combination of choroidal infiltration and postlaminary ON invasion.

Our finding regarding the importance of the retrolaminar ON involvement as a predictive factor for metastasis in patients with retinoblastoma corroborates results from previous studies^{12-16,22,31-32,34,38-39}. The presence of tumor at the transected surgical margin of the optic nerve suggests extraocular disease, which is associated with a mortality rate between 50 and 81%^{12,15,17,19,20,22,31,34,40}. In our Department these patients were considered as having extraocular disease and they were treated with the corresponding protocol. The overall survival rate for patients with extraocular diseases CCG stages I-III ranged from 65.3 to 75.5%²⁵.

MacKay et. al.⁴¹ reported the occurrence of higher rates of optic nerve involvement in patient with isolated CNS metastasis. Therefore, this association justifies the importance of obtaining a large portion of optic nerve at the time of enucleation. Invasion of the tumor posterior to the lamina cribrosa with negative surgical margin seems to be another risk factor for the development of metastatic retinoblastoma with a mortality rate ranging from 13 to 69%²⁷.

The new therapeutic approaches, with the use of chemotherapy associated with local treatment, has affected the course of disease and the probability of metastasis^{24,42-45}. The use of adjuvant chemotherapy in retinoblastoma has encouraged many studies during the last two decades^{27,36,37,46-50}. Postenucleation adjuvant therapy has been used to prevent metastatic disease on children with retinoblastoma with high risk to relapse^{36,47,50}. Its employment is accepted on cases of microscopic extrascleral disease, involvement of optic nerve on resection line and/or subarachnoid space. Nevertheless, the use of chemotherapy in other situations of extraretinal involvement is not a consensus^{10,15,27,32,47}. Our study has shown that children presenting postlaminar optic nerve invasion who received adjuvant chemotherapy presented a higher EFS compared to those who had not been treated

with chemotherapy. This finding is in agreement with other reports. Hungerford reported that in London, since 1985, all retinoblastoma patients with major choroidal invasion and retrolaminar optic nerve invasion have received adjuvant chemotherapy after enucleation and 8 years later no deaths were observed⁵¹.

The side effects of chemotherapy used on the treatment of patients with retinoblastoma are described as minimum, generally well tolerated with good response to medical management^{27,39}. It is important to consider the increase of genesis of a second neoplasm, especially in patients with hereditary retinoblastoma. Topoisomerase inhibitors such as epipodophyllotoxins (etoposide and teniposide) have been implicated in the development of secondary myeloid leukemias⁵². The most common second neoplasms in patients with hereditary retinoblastoma are: soft tissue sarcomas, osteosarcomas, and acute myeloid leukemia⁵³⁻⁵⁴. During follow up we have found only one child who has developed a mediastinal teratoma which development is probably not related to chemotherapy. Our choice of a chemotherapy regimen including only vincristine and cyclophosphamide was based on successful reports from other authors^{48,55}. Zelter et al. described an overall survival of 100% for patients with unilateral disease and optic nerve extension (but cut-end free of tumor) using a regimen with cyclophosphamide, vincristine, and doxorubicin⁵⁵. In other study patients with disease extending to the optic nerve head, choroids, and emissaries were treated with cyclophosphamide and vincristine plus local radiotherapy and the reported overall survival rate for children with unilateral tumors was 90.6%⁴⁸. The rationale for a regimen without doxorubicin was based on the fact of this drug does not cross the blood-brain barrier, not achieving a measurable concentration in cerebrospinal fluid⁵⁶. Furthermore, pediatric patients are at high risk

for developing late congestive heart failure due to cardiotoxic effects of doxorubicin⁵⁷.

It is necessary to emphasize that relapses were mainly local, which is expected once orbital invasion typically is resulting from large tumors extending through the optic nerve or ocular coats⁵⁸. Among the 7 patients who presented local recurrences, 5 (71.4%) had massive choroidal involvement and 6 presented postlaminar optic nerve involvement (85.7%). The high percentage of local recurrences could suggest the need of consolidating treatment with radiotherapy or a more aggressive treatment with chemotherapy. Shields et al.⁵⁸ have described a series of 11 patients with unilateral retinoblastoma RE V treated by enucleation exclusively (1 case) followed by chemotherapy and/or radiotherapy. All 8 patients who have received the combined adjuvant therapy were alive without metastasis after a median follow-up time of 50.5 months⁵⁸. Pradhan et al.⁵⁹ also have described a high local control rate (71%) among 28 patients with unilateral retinoblastoma RE V who received external beam radiation therapy (EBRT) as a part of the treatment. In 24 cases, EBRT was used after enucleation and 19 patients also received a combination of vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide. However, the possibility of radiation complications such as orbital deformities, and most notably, the risk of development of second malignant neoplasm have to be considered.

The patients that showed local relapse of retinoblastoma have a good prognosis with the salvage therapy through the intensive schedules of chemotherapy and external beam radiation. Unfortunately, cases with metastatic disease, specially with invasion of bone marrow and CNS have a worse prognosis^{25,26,37,60}.

Based on our results, we observed that postlaminar optic nerve invasion was a predictive factor to relapse and in this group of patients the adjuvant chemotherapy

had an important role on prevent of metastasis. Meantime, it is necessary a larger randomized study to define indications to adjuvant chemotherapy, appropriate drugs and doses, duration of therapy and the effect of this treatment in triggering second neoplasm, particularly in children with hereditary retinoblastoma.

REFERENCES

1. Dyer MA, Bremner R. The search for the retinoblastoma cell of origin. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:91-101.
2. Rodrigues KES, Latorre MRDO, de Camargo B. Atraso diagnóstico em retinoblastoma. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:511-516.
3. Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extraocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1989;10:179-184.
4. Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, Urrutia L, Schwartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child*. 1999;80:171-174.
5. Abramson DH, Ellsworth RM. The surgical management of retinoblastoma. *Ophthalmic Surg*. 1980;11:596-598.
6. Abramson DH, Ellsworth RM, Graubach N, Kitchin FD. Retinoblastoma: survival, age at detection and comparison 1914-1958, 1958-1983. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus*. 1985;22:246-250.
7. DerKinderen DJ, Kotev JW, Van Romunde LK, et al. Early diagnosis of bilateral retinoblastoma reduces death and blindness. *Int J Cancer*. 1989;44:35-39.
8. Finger PT, Harbour JW, Karciglu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:1-16.
9. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in retinoblastoma. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus*. 2000; 37:134-141.
10. Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77: 544-548.

11. Donaldson SS, Smith LM. Retinoblastoma: biology, presentation and current management. *Oncology (Williston Park)*. 1989;3:45-51.
12. Messmer EP, Heinrich T, Höpping W, de Sutter E, Havers W, Sauerwein W. Risk factors for metastasis in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1991;98:136-141.
13. Khelifaoui F, Validire P, Auperin A, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer*. 1996; 7:1206-1213.
14. Chantada G, De Avila MT, Fandiño A, et al. Retinoblastoma with low risk for extraocular relapse. *Ophthalmic Genet*. 1999;20:133-140.
15. Stannard C, Lipper S, Sealy R, Sevel D. Retinoblastoma: correlation of invasion of the optic nerve and choroid with prognosis and metastases. *Br J Ophthalmol*. 1979;63:560-570.
16. Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater JR, De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer*. 1994;73:692-698.
17. Brown DH. The clinicopathology of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1966;61:508-514.
18. Carbajal UM. Observations on retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1958;45:391-402
19. Zimmerman LE. Retinoblastoma, including a report of illustrative cases. *Med Ann Dist Columbia*. 1969;38:366-374.
20. de Sutter E, Havers W, Höpping W, Zeller G, Alberti W. The prognosis of retinoblastoma in terms of survival. A computer assisted study. Part II. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1987;8:85-88.

21. Redler LD, Ellsworth RM. Prognostic importance of choroidal invasion in retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1973;90:294-296.
22. Rootman J, Hofbauer J, Ellsworth RM, Kitchen D. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study. *Can J Ophthalmol*. 1976;11:106-114.
23. Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma: the experience of a single institution with 33 patients. *Cancer*. 1994;74:722-733.
24. Finger PT, Czechowska G, Demirci H, Rausen A. Chemotherapy for retinoblastoma: a current topic. *Drugs*. 1999;58:983-996
25. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro KCB, et al. Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience. *Cancer*. 2003;98:1292-1298.
26. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2003;110:1237-1240.
27. Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Matthay KK, Murria TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:41-48.
28. Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr*. 1991;119:725-732.
29. Mclean IW. Retinoblastomas, retinocytomas and pseudoretinoblastomas. In: Spencer WH, editor. *Ophthalmic pathology: an atlas and textbook*. 4th.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996:1332-1380.
30. Rubin CM, Robison LL, Cameron JD, et al. Intraocular retinoblastoma group V: an analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*. 1985;3:680-685.

31. Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1989;96:217-222.
32. Chantada GL, Dunkel IJ, de Davila MT, Abramson DH. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1069-1073.
33. Kesty KR, Campbell RJ, Buettner MD. Retinoblastoma choroidal invasion and patient survival [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(Suppl.):83.
34. Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology*. 1987;94:371-377.
35. Wang AG, Hsu WM, Hsia WW, Liu JH, Yen MY. Clinicopathologic factors related to metastasis in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001;38:166-171.
36. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Postenucleation adjuvant chemotherapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:923-931.
37. Schwartzman E, Chantada G, Fandiño A, de Davila MT, Raslawski E, Manzitti J. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 1996;14:1532-1536.
38. Karcioğlu ZA, al-Mesfer SA, Abboud E, Jabak MH, Mullaney PB. Workup for metastatic retinoblastoma: a review of 261 patients. *Ophthalmology*. 1997;104:304-312.
39. Mustafa MM, Jamshed A, Khafaga Y, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide in the treatment of

- postenucleation high risk retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21:364-369.
40. Ellsworth RM. Orbital retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1974;72:79-88.
 41. MacKay CJ, Abramson DH, Ellsworth RM. Metastatic patterns of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:391-396.
 42. Chantada GL, Fandiño AC, Raslawski EC, et al. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:455-460.
 43. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with Vincristine and Carboplatin. *J Clin Oncol*. 2003;21:2019-2025.
 44. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:12-17.
 45. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1348-1356.
 46. Zelter M, Damel A, Gonzalez G, Schwartz L. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer*. 1991;68:1685-1690.
 47. White L. Chemotherapy in retinoblastoma: current status and future directions. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991;13:189-201.
 48. Acquaviva A, Barberi L, Bernardini C, D'Ambrosio A, Lasorella G. Medical therapy of retinoblastoma in children. *J Neurosurg Sci*. 1982;26:49-52.

49. Antoneli CBG. Retinoblastoma: análise da evolução clínica em pacientes portadores de retinoblastoma submetidos a tratamento multidisciplinar. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.
50. Pratt CB, Fontanesi J, Chenaille P, et al. Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:301-309.
51. Hungerford J. Factors influencing metastasis in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:541.
52. Joel S. The clinical pharmacology of etoposide: an update. *Cancer Treat Rev*. 1996;22:179-221.
53. Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk. *JAMA*. 1997;278:1262-1267.
54. Felice MS, Zubizarreta PA, Chantada GL, et al. Acute myeloid leukemia as a second malignancy: report of 9 pediatric patients in a single institution in Argentina. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30:160-164.
55. Zelter M, Gonzalez G, Schwartz L, et al. Treatment of retinoblastoma: results obtained from a prospective study of 51 patients. *Cancer*. 1988;61:153-160.
56. Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ, et al. Antineoplastic agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, editors. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11st ed. New York: McGraw Hill; 2006. [online edition]. Available from: <URL:http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=28> [2005 15 Dec].

57. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer*. 2004;91:37-44.
58. Shields Cl, Honavar S, Shields JA, Demirci H, Meadows AT. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2000;107:2250-2255.
59. Pradhan DG, Sandridge AL, Mullaney P, et al. Radiation therapy for retinoblastoma: a retrospective review of 120 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:3-13.
60. Namouni F, Doz F, Tanguy ML, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer*. 1997;33:2368-2375.

Table 1 – Patients' distribution according demographic and clinical characteristics.

Variable	Category	n (%)
Gender	Male	78 (53.1)
	Female	69 (46.9)
Race	White	127 (86.4)
	Non-white	20 (13.6)
Age at diagnosis (months)	≤ 24	55 (37.4)
	> 24	92 (62.6)
Family history of retinoblastoma	No	124 (84.3)
	Yes	7 (4.8)
	Unknown	16 (10.9)
Lag-time (months)	≤ 4	87 (59.2)
	> 4	56 (38.1)
	Unknown	4 (2.7)
First sign/symptom	Leucokoria	115 (78.2)
	Strabismus	14 (9.5)
	Eye redness	2 (1.4)
	Decreased vision	6 (4.1)
	Other	8 (5.4)
	Unknown	2 (1.4)
Stage (Reese-Ellsworth)	IV	2 (1.4)
	V	145 (98.6)
Adjuvant chemotherapy	No	88 (59.9)
	Yes	59 (40.1)

Table 2 - Patients' distribution according histopathologic characteristics.

Variable	Category	n (%)
Choroidal invasion	No	104 (70.7)
	Focal	7 (4.8)
	Massive	36 (24.5)
Prelaminar ON invasion	No	106 (72.1)
	Yes	16 (10.9)
	Unknown	25 (17.0)
Postlaminar ON invasion	No	104 (70.8)
	Yes	18 (12.2)
	Unknown	25 (17.0)
Intralaminar ON invasion	No	118 (80.3)
	Yes	4 (2.7)
	Unknown	25 (17.0)
Iris involvement	No	143 (97.3)
	Yes	4 (2.7)
Scleral involvement	No	143 (97.3)
	Yes	4 (2.7)
Vitreous seeding	No	11 (7.5)
	Yes	136 (92.5)
Tumor differentiation	Undifferentiated	27 (15.0)
	Poorly differentiated	115 (63.5)
	Well-differentiated	39 (21.5)
Tumor size	$\leq 10\%$ of the eyeball volume	9 (6.1)
	$> 10\%$ of the eyeball volume	138 (93.9)
Size of the cut end of ON (mm)	≤ 5	68 (46.3)
	> 5	54 (36.7)
	Unknown	25 (17.0)
Pattern of tumor growth	Endophytic	36 (24.5)
	Exophytic	45 (30.6)
	Mixed	66 (44.9)

Table 3 – Distribution of patients not submitted to chemotherapy according demographic, clinical, and histopathologic variables and recurrence (n=88).

Variable	Category	Recurrence (%)		p
		No	Yes	
Gender	Male	42 (87.5)	6 (12.5)	1.000
	Female	35 (87.5)	5 (12.5)	
Race	White	66 (85.7)	11 (14.3)	0.346
	Non-white	11 (100.0)	0 (0.0)	
Age at diagnosis (months)	≤ 24	30 (93.8)	2 (6.2)	0.315
	> 24	47 (83.9)	9 (16.1)	
Familial history of Rb	No	59 (86.8)	9 (13.2)	1.000
	Yes	4 (100.0)	0 (0.0)	
Lag-time (months)	≤ 3	37 (90.2)	4 (9.8)	0.740
	> 3	38 (86.4)	6 (13.6)	
Postlaminary ON invasion	No	67 (95.7)	3 (4.3)	<0.001
	Yes	4 (40.0)	6 (60.0)	
Pre-laminar ON invasion	No	61 (88.4)	8 (11.6)	1.000
	Yes	10 (90.9)	1 (9.1)	
Intra-laminar ON invasion	No	69 (88.5)	9 (11.5)	1.000
	Yes	2 (100.0)	0 (0.0)	
Choroidal involvement	None/focal	62 (93.9)	4 (6.1)	0.004
	Massive	15 (68.2)	7 (31.8)	
Scleral involvement	No	77 (89.5)	9 (10.5)	0.014
	Yes	0 (0.0)	2 (100.0)	

Table 3 (continued) – Distribution of patients not submitted to chemotherapy according demographic, clinical, and histopathologic variables and recurrence (n=88).

Variable	Category	Recurrence (%)		p
		No	Yes	
Iris involvement	No	77 (88.5)	10 (11.5)	0.187
	Yes	0 (0.0)	1 (100.0)	
Vitreous seeding	No	3 (100.0)	0 (0.0)	0.584
	Yes	74 (87.1)	11 (12.9)	
Grade of differentiation	Undifferentiated/Poorly differentiated	59 (84.3)	11 (15.7)	0.111
	Well-differentiated	18 (100.0)	0 (0.0)	
Pattern of Tumor Growth	Endophytic	25 (92.6)	2 (7.4)	0.590
	Exophytic	20 (83.3)	4 (16.7)	
	Mixed	32 (86.5)	5 (13.5)	
Tumor size	≤ 10% of the eyeball volume	8 (88.9)	1 (11.1)	1.000
	> 10 % of the eyeball volume	69 (87.3)	10 (12.7)	
Size of cut end of ON (mm)	≤ 5	31 (96.9)	1 (3.1)	0.078
	> 5	40 (83.3)	8 (16.7)	

Table 4 – Multivariate model of risk factors for recurrence.

Variable	Category	Crude OR	Adjusted OR	95% CI Adjusted OR	p
Postlaminary ON invasion	No	1.00	1.00	Ref.	0.002
	Yes	33.50	21.73	2.97-158.73	
Choroid	No	1.00	1.00	Ref.	0.447
	Yes	7.23	2.15	0.29-15.61	
Hosmer and Lemeshow test – p=0.895					

FIGURE LEGENDS

Figure 1 – Overall survival curves according the use of adjuvant chemotherapy for patients presenting postlaminary optic nerve invasion.

Figure 2 – Event-free survival curves according the use of adjuvant chemotherapy for patients presenting postlaminary optic nerve invasion.

Figure 1 – Overall survival curves according the use of adjuvant chemotherapy for patients presenting postlaminary optic nerve invasion.

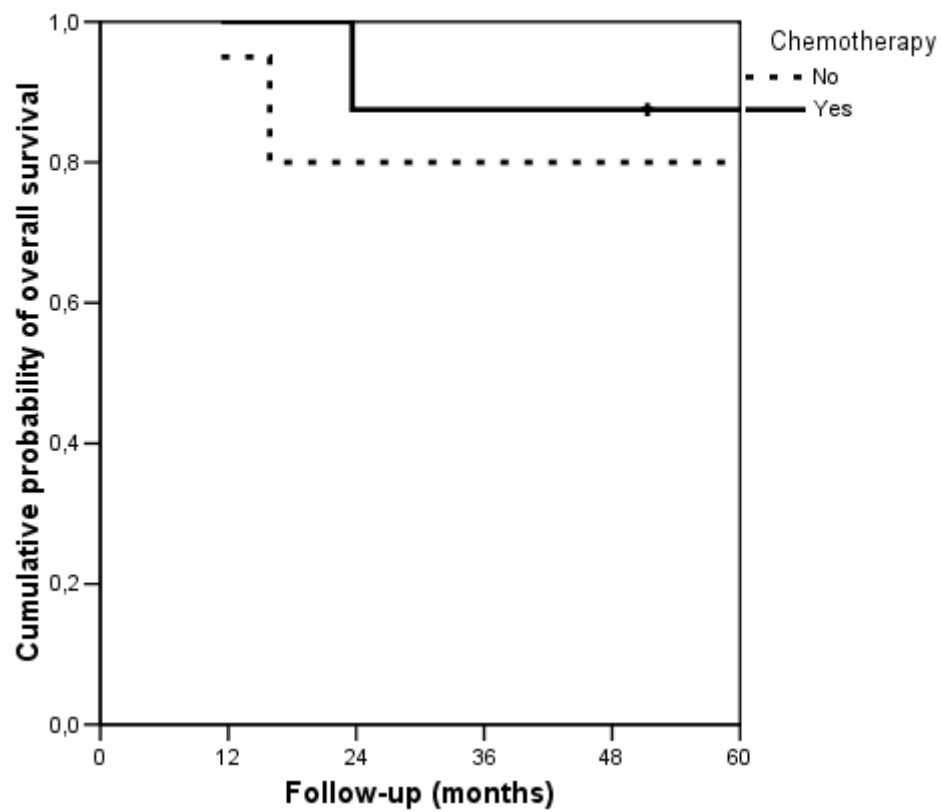
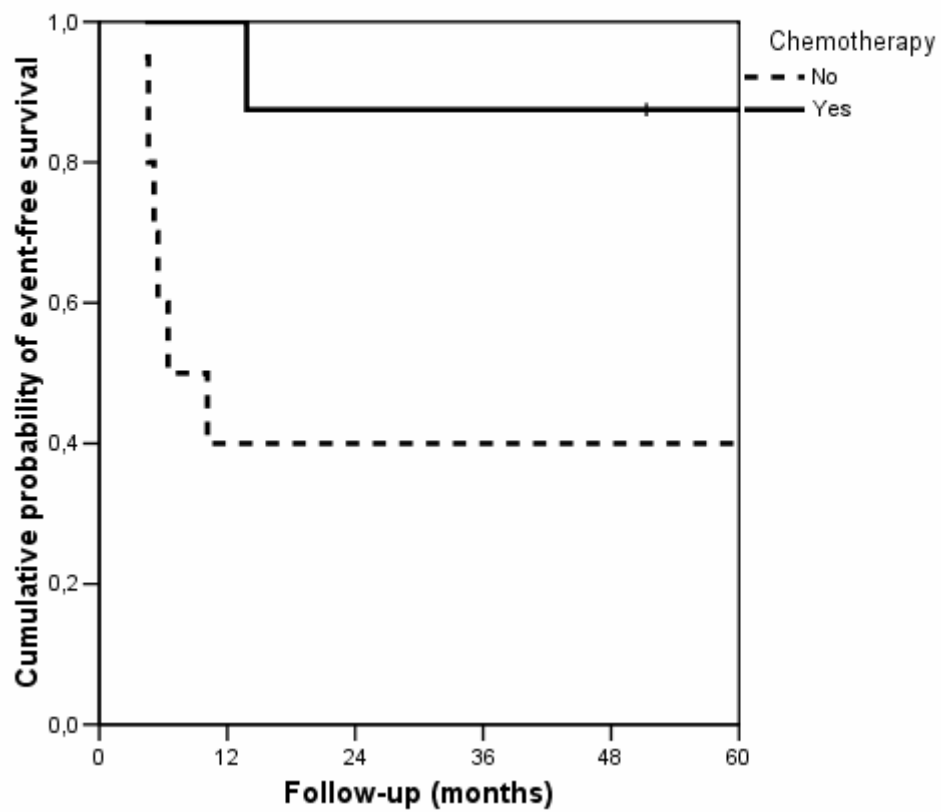


Figure 2 – Event-free survival curves according the use of adjuvant chemotherapy for patients presenting postlaminary optic nerve invasion.



4 DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, os avanços no diagnóstico precoce e tratamento do retinoblastoma proporcionaram maior preservação da visão e melhora na sobrevida, atingindo taxas de cura superiores a 90% (SHIELDS e AUGSBURGER 1981; ABRAMSON et al. 1981). No entanto, no grupo de pacientes com retinoblastoma unilateral de estádios avançados, a enucleação ainda é uma medida indicada com frequência (HOWARTH et al. 1980; SHIELDS e SHIELDS 1992; SHIELDS e SHIELDS 1999). A taxa de recidiva nestes pacientes varia de 5 a 10% nos países desenvolvidos (DE SUTTER et al. 1987; SHIELDS e SHIELDS 1992; ABRAMSON et al. 1994; SHIELDS e SHIELDS 1999) e presume-se que seja bem maior nos países em desenvolvimento (WONG et al. 1997; SINGH et al. 2000).

Acredita-se que a principal razão para o desenvolvimento de recidiva seja a presença de micrometástases no momento da enucleação (RUBIN et al. 1985; WHITE 1991). Muitos estudos envolvendo análise de fatores clinico-patológicos foram realizados, para determinar que características influenciam o prognóstico e, em quais populações é necessário tratamento adicional para prevenção de progressão ou recorrência. Os fatores de risco histopatológicos para micrometástase descritos nesses estudos são: tamanho do tumor, extensão para nervo óptico pós-laminar com ou sem invasão da margem de ressecção, invasão maciça de coróide, grau de diferenciação, envolvimento de esclera, extensão extra-escleral e para câmara anterior (ROOTMAN et al. 1976; STANNARD et al. 1979; RUBIN et al. 1985; KOPELMAN et al. 1987; MAGRAMM et al. 1989; MESSMER et al. 1991b;

SHIELDS CL et al. 1994; KHELFAOUI et al. 1996; KARCIOGLU et al. 1997; CHANTADA et al. 1999a; MUSTAFA et al. 1999; CHANTADA et al. 2004).

Os dados a respeito da significância da infiltração maciça da coróide e invasão de nervo óptico são conflitantes (KOPELMAN et al. 1987; MAGRAMM et al. 1989; MESSMER et al. 1991b; SHIELDS et al. 1993; KHELFAOUI et al. 1996). Em nosso estudo, a frequência de infiltração da coróide foi de 29,3%, que é semelhante aos resultados de outros autores (SHIELDS et al. 1993; CHANTADA et al. 2004), mas mais elevada que a observada por MESSMER et al. em 1991b (12,4%). REDLER e ELLSWORTH (1973) e KOPELMAN et al. (1987) não encontraram relação entre envolvimento de coróide isolado e mortalidade por retinoblastoma. SHIELDS et al. (1993) demonstraram que pacientes com infiltração de coróide são mais susceptíveis a desenvolver metástase. Entretanto, este fator perdia a significância estatística quando eram excluídos os pacientes com invasão de nervo óptico concomitante. HUNGERFORD (1993) relatou uma série de 12 casos com a associação entre infiltração de coróide e invasão do nervo óptico, onde 10 (83%) pacientes morreram com doença metastática ou extensão intracraniana. No relato de WANG et al. (2001), a infiltração de coróide foi fator preditivo de metástase, mas o mesmo não foi observado em relação ao envolvimento do nervo óptico.

O índice de invasão do nervo óptico após a lâmina cribosa nos pacientes de nosso estudo foi similar ao descrito anteriormente por CHANTADA et al. (2004) (16,1%), mas foi muito diferente das frequências descritas por outros autores, tais como HONAVAR et al. (2002) (36,2%), MAGRAMM et al. (1989) (28%) e MESSMER et al. (1991b) (5,6%). SHIELDS CL et al. (1994) descreveram que o envolvimento isolado do nervo óptico não foi fator de risco para metástase, sendo

significativo somente quando associado à infiltração de coróide. O envolvimento maciço da coróide e a invasão do nervo óptico além da lâmina cribosa são considerados por vários autores como fatores preditivos de metástase, somente quando associados (TAKTIKOS 1966; REDLER e ELLSWORTH 1973; STANNARD et al. 1979; KOPELMAN et al. 1987; MAGRAMM et al. 1989; MESSMER et al. 1991b; SHIELDS et al. 1993; SCHVARTZMAN et al. 1996). A respeito disso, é importante enfatizar que analisando as crianças que recidivaram, somente quatro apresentavam a combinação entre infiltração de coróide e invasão de nervo óptico pós-laminar.

Nossos achados corroboram os resultados de estudos prévios em relação à importância da invasão do nervo óptico após a lâmina cribosa como fator preditivo de metástase em pacientes com retinoblastoma (ROOTMAN et al. 1976; STANNARD et al. 1979; KOPELMAN et al. 1987; MAGRAMM et al. 1989; MESSMER et al. 1991b; SHIELDS CL et al. 1994; KHELFAOUI et al. 1996; KARCIOGLU et al. 1997; CHANTADA et al. 1999a; MUSTAFA et al. 1999; CHANTADA et al. 2004). A presença de tumor na margem cirúrgica do coto do nervo óptico é o mais importante fator preditivo de disseminação e metástase em retinoblastoma, sendo um consenso universal a necessidade de QT adjuvante associada à radioterapia. Na literatura, as taxas de letalidade descritas para esses pacientes variam de 50 a 81% (ZIMMERMAN 1961; BROWN 1966; ELLSWORTH 1974; ROOTMAN et al. 1976; DE SUTTER et al. 1987; KOPELMAN et al. 1987; MAGRAMM et al. 1989; MESSMER et al. 1991b; KHELFAOUI et al. 1996; SCHVARTZMAN et al. 1996; NAMOUNI et al. 1997; UUISITALO et al. 2001; HONAVAR et al. 2002). Os pacientes com invasão do coto do nervo óptico ao nível da ressecção foram excluídos da nossa análise, pois no Departamento de Pediatria do

Hospital A C Camargo, estes pacientes são considerados como portadores de doença extra-ocular e, portanto, tratados com o protocolo correspondente (WOLF et al. 1978). A taxa de sobrevida global após 5 anos deste grupo de pacientes nesta instituição encontra-se entre 65,3 e 75,5 % (ANTONELI et al. 2003b).

MACKAY et al. (1984) demonstraram uma alta incidência de invasão de nervo óptico pós-laminar entre os pacientes que recidivaram em SNC. Portanto, esta associação justifica a importância de se obter uma porção extensa do coto do nervo óptico no momento da enucleação (10 a 15 milímetros) (SHIELDS et al. 1992). Os pacientes com invasão do nervo óptico pós-laminar com coto livre de neoplasia representam outro grupo de risco para recidiva com uma taxa de letalidade descrita entre 13 e 69% (ZIMMERMAN 1961; BROWN 1966; ELLSWORTH 1974; ROOTMAN et al. 1976; DE SUTTER et al. 1987; KOPELMAN et al. 1987; MAGRAMM et al. 1989; MESSMER et al. 1991b; KHELFAOUI et al. 1996; SCHVARTZMAN et al. 1996; NAMOUNI et al. 1997; UUISITALO et al. 2001; HONAVAR et al. 2002; CHANTADA et al. 2004). SCHVARTZMAN et al. (1996) sugerem que o uso de QT isolada sem radioterapia externa é suficiente para evitar recidiva nos pacientes com retinoblastoma com invasão pós-laminar. Estes autores descreveram que 11 de 12 crianças (96%) com invasão de nervo óptico foram tratadas somente com QT. O sítio de metástase do único paciente que recidivou (1/12) foi a órbita e a criança apresentou boa resposta à terapia de resgate. Por convenção, a invasão do nervo óptico está associada com recorrência em SNC e o envolvimento das túnicas oculares, com metástase sistêmica (WHITE 1991). Em nosso estudo, na análise multivariada, o fator isolado para recidiva foi a invasão pós-laminar do nervo óptico e o sítio de recaída mais comum foi a órbita. DE SOUZA FILHO et al. (2005) demonstraram a mesma relação em estudo recente.

A associação entre o grau de diferenciação do retinoblastoma e o risco de recidiva também é controversa. TSUKAHARA (1960) e TAKTIKOS (1966) não encontraram uma associação significativa. No entanto, TS'O et al (1969) e PARKHILL e BENEDICT (1941) descreveram que os tumores pouco diferenciados têm pior prognóstico. No presente estudo, o grau de diferenciação não mostrou associação estatisticamente significativa com recidiva.

Embora se recomende que o estadiamento dos pacientes com retinoblastoma seja baseado nos achados histopatológicos, algumas características clínicas estão relacionadas com o risco de metástase (RUBIN et al. 1985; WANG et al. 2001). Os estudos indicam que proptose, pseudo-hipópio, glaucoma e catarata são importantes fatores de risco para invasão e metástase, pois mostram a extensão anterior do retinoblastoma e um tumor mais avançado (HAIK et al. 1987). Outros fatores clínicos como atrasos no diagnóstico e no tratamento aumentam o risco de metástase ou óbito (ABRAMSON et al. 1983; KOPELMAN et al. 1987; ERWENNE e FRANCO 1989; MCLEAN 1996; GODDARD et al. 1999; WANG et al. 2001; RODRIGUES et al. 2004; HAIMI et al. 2004). Em nosso estudo, os fatores clínicos avaliados foram: sexo, raça, história familiar, e atraso no diagnóstico; e nenhum deles esteve associado significativamente com a ocorrência de recidivas.

O tratamento de pacientes com retinoblastoma é bastante individualizado, variando de acordo com a condição clínica do paciente, risco de metástase e segunda neoplasia, lateralidade, tamanho, localização do tumor e o prognóstico da visão. Como a detecção de micrometástases, no momento da enucleação, é muito difícil (KARCIOGLU et al. 1997) e a extensão extra-ocular não confere bom prognóstico aos pacientes com retinoblastoma, pode-se considerar o uso de QT adjuvante, para reduzir ou eliminar o risco de metástase nos pacientes de risco, discutidos

anteriormente, a exemplo do que se observa em outros tumores pediátricos (WHITE 1991; ZELTER et al. 1991).

O uso de QT adjuvante em retinoblastoma tem motivado uma série de estudos durante as últimas duas décadas (ACQUAVIVA et al. 1982; GRABOWSKI e ABRAMSON 1987; ZELTER et al. 1988, 1991; WHITE 1991; PRATT et al. 1994; SCHVARTZMAN et al. 1996; ANTONELI 1999; HONAVAR et al. 2002; UUISITALO et al. 2001), porém não há um estudo randomizado e prospectivo a respeito deste assunto. Nosso estudo apresenta um elevado número de casos avaliados em relação à literatura (147 pacientes), com um seguimento extenso (média, 112 meses). Na literatura, os estudos têm tamanho de amostra variando de 36 a 224 pacientes com seguimento entre 36 e 72 meses (ZELTER et al. 1991; KHELFAOUI et al. 1996; SCHVARTZMAN et al. 1996; MUSTAFA et al. 1999; UUISITALO et al. 2001; HONAVAR et al. 2002; CHANTADA et al. 2004). CHANTADA et al. (2004) incluíram a casuística de 2 hospitais (Hospital JP Garrahan – Argentina; e New York Presbyterian Hospital - USA). Isoladamente, nosso estudo tem a maior casuística de uma única instituição na literatura.

A QT adjuvante tem sido utilizada para prevenir doença metastática em crianças com retinoblastoma com alto risco para recidiva (GRABOWSKI e ABRAMSON 1987; WHITE 1991; PRATT et al. 1994; HONAVAR et al. 2002). Seu emprego é aceito em casos de doença extra-escleral microscópica, envolvimento de nervo óptico na linha de ressecção e/ou espaço subaracnóide. No entanto, não se recomenda o uso de QT em outras situações de envolvimento extra-retiniano, tais como, invasão de nervo óptico pré-lâmina cribosa e infiltração isolada ou mínima de coróide (STANNARD et al. 1979; WHITE 1991; SHIELDS et al. 1993; UUISITALO et al. 2001; CHANTADA et al. 2004). HUNGERFORD (1993) relata

que em Londres, desde 1985, todos os pacientes com retinoblastoma com infiltração maciça de coróide e invasão de nervo óptico pós-laminar recebem QT adjuvante após a enucleação. CHANTADA et al. (2004) relataram que em Buenos Aires, desde 1994 todos os pacientes com nervo óptico pós-laminar receberam QT adjuvante e nenhum caso sem invasão maciça de coróide recidivou. Porém, 2 entre 6 pacientes com concomitante infiltração maciça de coróide recidivaram, a despeito da QT adjuvante. Em nosso estudo, demonstramos que os pacientes com retinoblastoma com fator de risco para recidiva (invasão do nervo óptico pós-laminar) que receberam QT adjuvante não apresentaram melhora significativa na SG. Contudo, apresentaram uma maior probabilidade de SLE, em 5 anos, estatisticamente significativa, comparada à sobrevida dos que não receberam QT. Estes achados são semelhantes aos relatados na literatura (KHELFAOUI et al. 1996; ZELTER et al. 1991; SCHVARTZMAN et al. 1996; MUSTAFA et al. 1999; UUISITALO et al. 2001; HONAVAR et al. 2002; CHANTADA et al. 2004).

Diferentes combinações de drogas têm sido usadas em vários esquemas de QT adjuvante (HOWARTH et al. 1980; GRABOWSKI e ABRAMSON 1987; KHELFAOUI et al. 1996; ZELTER et al. 1991; SCHVARTZMAN et al. 1996; MUSTAFA et al. 1999; UUISITALO et al. 2001; HONAVAR et al. 2002; CHANTADA et al. 2004). Porém, as questões pertinentes a este tema dizem respeito à toxicidade das drogas e aos possíveis efeitos na gênese de segunda neoplasia. Os esquemas mais utilizados incluem a combinação de vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida ou a combinação de vincristina, carboplatina e etoposide. A combinação de vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida têm a vantagem de ser um esquema barato. Por outro lado, a carboplatina tem como vantagem a alta penetração no SNC e na medula óssea (HUNGERFORD 1993), que são dois sítios de metástase

freqüentes e relacionados à alta mortalidade (SCHVARTZMAN et al. 1996; NAMOUNI et al. 1997; RODRIGUEZ-GALINDO et al. 2003b; ANTONELI et al. 2003b). Além disso, a combinação de carboplatina e etoposide é sinérgica quando usada no tratamento de tumores neuroectodérmicos em crianças (CASTLEBERRY et al. 1994; KUNG et al. 1995; KLINGEBIEL et al. 1998). O esquema quimioterápico proposto em nosso estudo não incluiu a doxorrubicina baseado no fato de que esta droga não atravessa a barreira hemato-encefálica, não atingindo nível terapêutico no líquido cérebro-espinhal (CHABNER et al. 2006). Além disso, pacientes pediátricos apresentam uma maior susceptibilidade para desenvolver insuficiência cardíaca congestiva, em geral em longo prazo, devido aos efeitos cardiotoxicos da doxorrubicina (PEIN et al. 2004).

Os efeitos adversos mais freqüentes com o uso de qualquer um destes esquemas são: neutropenia, náuseas, vômito, diarreia, dor abdominal, alopecia, além de infertilidade e, como já citado anteriormente, o aparecimento de insuficiência cardíaca, descrito em pacientes que utilizaram a doxorrubicina (HOWARTH et al. 1980; MUSTAFA et al. 1999; UUISITALO et al. 2001; PEIN et al. 2004). Os efeitos tóxicos da doxorrubicina podem ser minimizados com o uso de medidas preventivas, que incluem redução da dose cumulativa, alterando a forma de administração, utilizando análogos das antraciclinas, adicionando cardioprotetores e suplementos alimentares ao regime terapêutico (WOUTERS et al. 2005). Também é importante considerarmos o potencial destas drogas na gênese de segunda neoplasia, especialmente em pacientes com doença germinal. Os inibidores da topoisomerase, tais como epipodofilotoxinas (etoposide e tenoposide) tem sido implicados no desenvolvimento de leucemia mielóide secundária (WHITE et al. 1985; RIVERA et al. 1994; JOEL 1996). Os tipos de neoplasias secundárias mais comuns em pacientes

com retinoblastoma germinal são: osteossarcomas de extremidades e ossos do crânio, sarcomas de partes moles, pinealoblastomas, melanomas cutâneos, tumores cerebrais, doença de Hodgkin, câncer de pulmão e mama (DRAPER et al. 1986; WONG et al. 1997; FELICE et al. 1998; SCHLIENGER et al. 2004; FLETCHER et al. 2004; KLEINERMAN et al. 2005). Em nossa casuística nenhum paciente interrompeu o tratamento por toxicidade devido à QT com vincristina e ciclofosfamida. Houve apenas um caso de segunda neoplasia: um teratoma de mediastino. Acreditamos que a indução do tumor foi ocasionada pelo uso de gonadotrofina coriônica (GCH), indicada porque o paciente apresentava testículo retrátil. Este pequeno número de casos, em um tempo de acompanhamento longo, talvez se justifique pelo fato de termos analisado somente pacientes com tumor unilateral.

Algumas características histopatológicas no olho enucleado, que indiquem presença de doença residual ou extensão extra-ocular, como o comprometimento da margem do nervo óptico ao nível da ressecção, tornam necessário o uso de radioterapia externa associado à QT após a enucleação (SINGH et al. 2000). Além disso, a radioterapia também deve ser utilizada quando da ocorrência de outros eventos que podem aumentar o risco de extensão extra-ocular, tais como: perfuração espontânea ou acidental de um olho com retinoblastoma (SHIELDS et al. 2000). No entanto, na última década, não conhecemos estudos que avaliem o uso de radioterapia externa após a enucleação, como profilaxia de recidiva em pacientes com retinoblastoma com os fatores de alto risco descritos anteriormente. Em nossa casuística nenhum paciente recebeu radioterapia externa.

Os pacientes que apresentam recidiva local (orbitária) do retinoblastoma podem ser tratados com a terapia de resgate através de esquemas de QT agressivos e

radioterapia externa, com resultado satisfatório. Infelizmente, os casos com envolvimento à distância, especialmente com invasão de medula óssea e SNC continuam com mau prognóstico (DOZ et al. 1994; SCHVARTZMAN et al. 1996; NAMOUNI et al. 1997; DUNKEL et al. 2000; CHANTADA et al. 2003; ANTONELI et al. 2003b; RODRIGUEZ-GALINDO et al. 2003b).

A principal limitação do nosso estudo é o desenho do mesmo, por ser um estudo observacional, de natureza retrospectiva. Porém, a inclusão de todos os pacientes enucleados afasta a possibilidade de viés de seleção. Além disso, a análise dos fatores de risco foi desenvolvida utilizando somente a sub-amostra dos pacientes que não foram submetidos à QT, eliminando dessa forma o efeito confundidor da mesma, uma vez que sabemos a QT diminui o risco de recidiva e modifica o padrão morfológico do tumor (DE SOUZA FILHO et al 2005).

Nossos resultados demonstram que a invasão do nervo óptico pós-laminar foi um fator preditivo de recidiva e, neste grupo de pacientes, a QT adjuvante teve impacto positivo na SLE. O retinoblastoma é uma patologia rara e, embora os pacientes encaminhados aos centros de referência sejam tratados de modo uniformizado, a análise estatística fica comprometida pelo pequeno número de pacientes e eventos (recidiva) em cada subgrupo. Estes fatos explicam a enorme dificuldade em se definir, de forma coesa e segura, quais pacientes realmente se beneficiariam do tratamento adicional com quimioterapia adjuvante. Estudos multi-institucionais e internacionais, constituídos por grandes séries de pacientes com retinoblastoma, talvez definam o papel dos fatores clínicos e histopatológicos no desenvolvimento de metástase. Estudos genéticos e moleculares também devem ser realizados, uma vez que possibilitariam prever precocemente quais tumores terão

potencial de disseminação e recidiva e quais sofrerão apoptose ou regressão, permitindo uma terapia mais individualizada e melhores resultados finais.

5 CONCLUSÕES

- A invasão de NO pós-laminar foi o único fator de risco independente para recaída em pacientes com retinoblastoma intra-ocular primariamente tratados com enucleação.
- Houve uma melhora da SLE em 5 anos com o uso da QT adjuvante nos pacientes com retinoblastoma e invasão de nervo óptico pós-laminar.
- No grupo de pacientes com invasão de nervo óptico pós-laminar, não houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas de SG após 5 anos, segundo a realização ou não de QT adjuvante.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abramson DH, Ronner HJ, Ellsworth RM. Second tumors in nonirradiated bilateral retinoblastoma. **Am J Ophthalmol** 1979; 87:624-7.

Abramson DH, Jereb B, Ellsworth RM. External beam radiation for retinoblastoma. **Bull N Y Acad Med** 1981; 57:787-803.

Abramson DH, Ellsworth RM, Rozakis GW. Cryotherapy for retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 1982; 100:1253-6.

Abramson DH, Notterman RB, Ellsworth RM, Kitchin FD. Retinoblastoma treated in infants in the first six months of life. **Arch Ophthalmol** 1983; 101:1362-6.

Abramson DH, Ellsworth RM, Grumbach N, Kitchin FD. Retinoblastoma: survival, age at detection and comparison 1914-1958, 1958-1983. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus** 1985; 22:246-50.

Abramson DH, Niksarli K, Ellsworth RM, Servodidio CA. Changing trends in the management of retinoblastoma: 1951-1965 vs 1966-1980. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus** 1994; 31:32-7.

Abramson DH, Frank CM, Susman L, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd 3rd NW. Presenting signs of retinoblastoma. **J Pediatr** 1998; 132 (3 Pt 1):505-8.

Abramson DH, McCormick B, Scheffler AC. Retinoblastoma. In: Leibel SA, Philips TL, editors. **Textbook of radiotherapy oncology**. 2rd ed. Philadelphia: W B Saunders; 2003. p.1463-81.

Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. **Retina** 2004; 24:828-48.

Acquaviva A, Barberi L, Bernardini C, D'Ambrosio A, Lasorella G. Medical therapy of retinoblastoma in children. **J Neurosurg Sci** 1982; 26:49-52.

Antoneli CBG. **Retinoblastoma: análise da evolução clínica em pacientes portadores de retinoblastoma submetidos a tratamento multidisciplinar**. São Paulo; 1999. [Tese de Doutorado-Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo].

Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro KCB, et al. Development in the treatment of retinoblastoma. **Arq. Bras. Oftalmol** 2003; 66:401-408.

Antoneli CB, Steinhorst F, Ribeiro KCB, et al. Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience. **Cancer** 2003; 98:1292-8.

Antoneli CB, Steinhorst F, Ribeiro KCB, et al. The Pediatrician's ability to recognize the presenting signs and symptoms of retinoblastoma. **Rev Assoc Med Bras** 2004; 50:400-2.

Arrigg PG, Hedges TR 3rd, Char DH. Computed tomography in the diagnosis of retinoblastoma. **Br J Ophthalmol** 1983; 67:588-91.

Ayesh I, Sanders MD, Friedmann AI. Retinitis pigmentosa and Coats's disease. **Br J Ophthalmol** 1976; 60:775-7.

Azar D, Donaldson C, Dalla-Pozza L. Questioning the need for routine bone marrow aspiration and lumbar puncture in patients with retinoblastoma. **Clin Experiment Ophthalmol** 2003; 31:57-60.

Beck MN, Balmer A, Dessing C, Pica A, Munier F. Firstline chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. **J Clin Oncol** 2000; 18:2881-7.

Bishop JO, Madson EC. Retinoblastoma: a review of the current status. **Surv Ophthalmol** 1975; 19:342-66

Boice JD Jr. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. **Med Pediatr Oncol Suppl** 1996; 1:29-34.

Bonaiti-Pellie C, Briard Guillemot ML. Segregation analysis in hereditary retinoblastoma. **Hum Genet** 1981; 57:411-9.

Brichard B, De Bruycker JJ, De Potter P, Neven B, Vermylen C, Cornu G. Combined chemotherapy and local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. **Med Pediatr Oncol** 2002; 38:411-5.

Brown DH. The clinicopathology of retinoblastoma. **Am J Ophthalmol** 1966; 61:508-14.

Burnier MN, McLean IW, Zimmerman LE, Rosenberg SH. Retinoblastoma: the relationship of proliferating cells to blood vessels. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1990; 31:2037-40.

Brooks Jr HL, Meyer D, Shields JA, Balas AG, Nelson LB, Fontanesi J. Removal of radiation-induced cataracts in patients treated for retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 1990; 108:1701-8.

Cavenee WK, Hansen MF, Nordenskjold M, et al. Genetic origin of mutations predisposing to retinoblastoma. **Science** 1985; 228:501-3.

Castleberry RP, Cantor AB, Green AA, et al. Phase II investigational window using carboplatin, iproplatin, ifosfamide, and epirubicin in children with untreated disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. **J Clin Oncol** 1994; 12:1616-20.

Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ, et al. Antineoplastic agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, editors. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11st ed. New York: McGraw Hill; 2006. [online edition]. Available from: <URL:<http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=28>> [2005 15 Dec].

Chantada GL, De Davila MT, Fandiño A, et al. Retinoblastoma with low risk for extraocular relapse. **Ophthalmic Genet** 1999a; 20:133-40

Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, Urrutia L, Schwartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. **Arch Dis Child** 1999b; 80:171-4.

Chantada G, Fandiño A, Casak S, Manzitti J, Raslawski E, Schwartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. **Med Pediatr Oncol**. 2003; 40:158-61.

Chantada GL, Dunkel IJ, De Davila MT, Abramson DH. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? **Br J Ophthalmol** 2004; 88:1069-73.

Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. **Pediatr Blood Cancer** 2005; Dec 15; [Epub ahead of print].

Classon M, Dyson N. p107 and p130: versatile proteins with interesting pockets. **Exp Cell Res** 2001; 264:135-47.

Classon M, Harlow E. The retinoblastoma tumour suppressor in development and cancer. **Nat Rev Cancer** 2002; 2:910-7

Croxatto JO, Fernandez MR, Malbran ES. Retinoblastoma masquerading as ocular inflammation. **Ophthalmologica** 1983; 186:48-53.

De Potter P. Current treatment of retinoblastoma. **Curr Opin Ophthalmol** 2002; 13:331-6.

de Souza Filho JP, Martins MC, Torres VL, et al. [Histopathologic findings in retinoblastoma.] **Arq Bras Oftalmol** 2005; 68:327-31.

De Sutter E, Havers W, Höpping W, Zeller G, Alberti W. The prognosis of retinoblastoma in terms of survival. A computer assisted study. Part II. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1987;8:85-88.

De Sutter E, Hoepping W, Zeller G. Comparison between different retinoblastoma classifications. **Bull Soc Belge Ophtalmol** 1993; 248:19-22.

Devesa SS. The incidence of retinoblastoma. **Am J Ophthalmol** 1975; 80:263-5.

Donaldson SS, Smith LM. Retinoblastoma: biology, presentation and current management. **Oncology (Williston Park)** 1989; 3:45-51.

Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma: the experience of a single institution with 33 patients. **Cancer** 1994; 74:722-33.

Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. **Br J Cancer** 1986; 53:661-71.

Dunkel IJ, Gerald WL, Rosenfield NS, Strong EW, Abramson DH, Ghavimi F. Outcome of patients with a history of bilateral retinoblastoma treated for a second malignancy: the Memorial Sloan-Kettering experience. **Med Pediatr Oncol** 1998; 30:59-62.

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

Dyer MA, Bremner R. The search for the retinoblastoma cell of origin. **Nat Rev Cancer** 2005; 5:91-101.

Edward DP, Mafee MF, Garcia-Valenzuela E, Weiss RA. Coats' disease and persistent hyperplastic primary vitreous: role of MR imaging and CT. **Radiol Clin North Am** 1998; 36:1119-31.

Ellsworth RM. The practical management of retinoblastoma. **Trans Am Ophthalmol Soc** 1969; 67:462-534.

Ellsworth RM. Orbital retinoblastoma. **Trans Am Ophthalmol Soc** 1974; 72:79-88.

Eng C, Li FP, Abramson DH, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. **J Natl Cancer Inst** 1993; 85:1121-8

Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extraocular retinoblastoma. **Ophthalmic Pediatr Genet.** 1989; 10:179-84.

Erwenne CM, Antoneli CBG, Marback EF, Novaes PERS. Tratamento conservador em retinoblastoma intra-ocular. **Arq Bras Oftalmol** 2003; 66:791-5.

Falls HF, Neel JV. Genetics of retinoblastoma. **AMA Arch Ophthalmol** 1951; 46:367-89.

Felice MS, Zubizarreta PA, Chantada GL, et al. Acute myeloid leukemia as a second malignancy: report of 9 pediatric patients in a single institution in Argentina. **Med Pediatr Oncol** 1998; 30:160-4.

Finger PT, Czechonska G, Demirci H, Rausen A. Chemoterapy for retinoblastoma: a current topic. **Drugs** 1999; 58:983-96.

Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. **Surv Ophthalmol** 2002; 47:1-16.

Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. **J Natl Cancer Inst** 2004; 96:357-63.

Fogle JA, Welch RB, Green WR. Retinitis pigmentosa and exudative vasculopathy. **Arch Ophthalmol** 1978; 96:696-702.

- Foot RL, Garretson BR, Schomberg PJ, Buskirk SJ, Robertson DM, Earle JD. External beam irradiation for retinoblastoma: patterns of failure and dose-response analysis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1989; 16:823-30.
- Francke U. Retinoblastoma and chromosome 13. **Cytogenet Cell Genet** 1976; 16:131-4.
- Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. **J Clin Oncol** 2000; 18:12-7.
- Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. **Nature** 1986; 323:643-6.
- Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. **Arch Ophthalmol** 1996; 114:1321-8.
- Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcomes. **Br J Ophthalmol** 1999; 83:1320-3.
- Gonzalez-Fernandez F, Lopes MB, Garcia-Fernandez JM, et al. Expression of developmentally defined retinal phenotypes in the histogenesis of retinoblastoma. **Am J Pathol** 1992; 141:363-75.
- Grabowski EF, Abramson DH. Intraocular and extraocular retinoblastoma. **Hematol Oncol Clin North Am** 1987; 1:721-35.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer staging handbook: American Joint Committee. 6th ed. New York: Springer Verlag; 2002. Retinoblastoma; p.401-5.
- Greenwald MJ, Strauss LC. Treatment of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy. **Ophthalmology** 1996; 103:1989-97.

Grossniklaus HE, Dhaliwal RS, Martin DF. Diffuse anterior retinoblastoma. **Retina** 1998; 18:238-41.

Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. **Pediatr Hematol Oncol** 2004; 21:37-48.

Haik BG, Dunleavy SA, Cooke C, et al. Retinoblastoma with anterior chamber extension. **Ophthalmology** 1987; 94:367-70.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. **Cell** 2000; 100:57-70.

Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, et al. Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. **Proc Natl Acad Sci USA** 1985; 82:6216-20.

Harbour JW. Tumor suppressor genes in ophthalmology. **Surv Ophthalmol** 1999; 44:235-46.

Harbour JW. Molecular basis of low-penetrance retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 2001; 119:1699-704.

Haye C, Desjardins L, Schlienger P, Zucker JM, Laurent M. Treatment of bilateral retinoblastoma stage V at the Curie Foundation: 33 cases. **Ophthalmic Paediatr Genet** 1987; 8:73-6.

Haye C, Desjardins L, Elmaleh C, Schlienger P, Zucker JM, Laurent M. Prognosis and treatment of retinoblastoma. 105 cases treated at Institut Curie. **Ophthalmic Paediatr Genet** 1989; 10:151-5.

Hethcote HW, Knudson AG Jr. Model for the incidence of embryonal cancers: application to retinoblastoma. **Proc Natl Acad Sci USA** 1978; 75:2453-7.

Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 2002; 120:923-31.

Howard GM, Ellsworth RM. Findings in the peripheral fundi of patients with retinoblastoma. **Am J Ophthalmol** 1966; 62:243-50.

Howarth C, Meyer D, Hustu HO, Johnson WW, Shanks E, Pratt C. Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma: results of a prospective study. **Cancer** 1980; 45:851-8.

Hungerford J. Factors influencing metastasis in retinoblastoma. **Br J Ophthalmol** 1993; 77:541.

Hungerford JL, Toma NM, Plowman PN, Kingston JE. External beam radiotherapy for retinoblastoma: I. whole eye technique. **Br J Ophthalmol** 1995; 79:109-11.

Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chevez-Barrios P, Hurwitz MY, Chintagumpala MM. Retinoblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. **Principles and practice of pediatric oncology**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.825-45.

Imhof SM, Moll AC, Hofman P, Mourits MP, Schipper J, Tan KE. Second primary tumours in hereditary- and nonhereditary retinoblastoma patients treated with megavoltage external beam irradiation. **Doc Ophthalmol** 1997; 93:337-44.

Joel S. The clinical pharmacology of etoposide: an update. **Cancer Treat Rev** 1996; 22:179-221.

Karcioglu ZA, Al-Mesfer SA, Abboud E, Jabak MH, Mullaney PB. Workup for metastatic retinoblastoma: a review of 261 patients. **Ophthalmology** 1997; 104:307-12.

Katz NN, Margo CE, Dorwart RH. Computed tomography with histopathologic correlation in children with leukokoria. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus** 1984; 21:50-6.

Khelifaoui F, Validire P, Auperin A, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. **Cancer** 1996; 77:1206-13.

Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 1996; 114:1339-43.

Kivela T. Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. **J Clin Oncol** 1999; 17:1829-37.

Kleinerman RA, Tarone RE, Abramson DH, Seddon JM, Li FP, Tucker MA. Hereditary retinoblastoma and risk of lung cancer. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:2037-9.

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

Klingebiel T, Bader P, Bares R, et al. Treatment of neuroblastoma stage 4 with ¹³¹I-meta-iodo-benzylguanidine, high-dose chemotherapy and immunotherapy: a pilot study. **Eur J Cancer** 1998; 34:1398-402.

Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. **Proc Natl Acad Sci USA** 1971; 68:820-3.

Knudson AG Jr. Genetic and the etiology of childhood cancer. **Pediatr Res** 1976; 10:513-7.

Knudson AG Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. **Cancer Res** 1985; 45:1437-43.

Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. **Ophthalmology** 1987; 94:371-7.

Kuker W, Ramaekers V. Persistent hyperplastic primary vitreous: MRI. **Neuroradiology** 1999; 41:520-2.

Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group Phase I/II study. **J Pediatr Hematol Oncol** 1995; 17:265-9.

Kupfer C. Retinoblastoma treated with intravenous nitrogen mustard. **Am J Ophthalmol** 1953; 36:1721-3.

Kvanta A, Steen B, Seregard S. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in retinoblastoma but not in posterior uveal melanoma. **Exp Eye Res** 1996; 63:511-8.

Li FP, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr. Hereditary retinoblastoma, lipoma, and second primary cancers. **J Natl Cancer Inst** 1997; 89:83-4.

Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. **Ophthalmol Clin North Am** 2005; 18:41-53.

Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LJ, Shew JY, Lee EY. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. **Science** 1987; 235:1394-9.

MacKay CJ, Abransom DH, Ellsworth RM. Metastatic patterns of retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 1984; 102:391-6.

Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. **Ophthalmology** 1989; 96:217-22.

Marback EF, Arias VEA, Paranhos A Jr, Soares FA, Murphree AL, Erwenne CM. Tumour angiogenesis as a prognostic factor for disease dissemination in retinoblastoma. **Br J Ophthalmol** 2003; 87:1224-8.

McLean I, Burnier M, Zimmerman L, Jakobiec F. **Atlas of tumor pathology: tumors of the eye and ocular adnexa**. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1994. Tumors of the retina; p.100-35.

McLean IW. Retinoblastomas, retinocytomas e pseudogliomas. In: Spencer WH, editor. **Ophthalmic pathology: an atlas and textbook**. 4th ed. Philadelphia: W B Saunders; 1996. p.1332-438.

Messmer EP, Fritze H, Mohr C, et al. Long-term treatment effects in patients with bilateral retinoblastoma: ocular and mid-facial findings. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 1991a; 229:309-14.

Messmer EP, Heinrich T, Höpping W, de Sutter E, Havers W, Sauerwein W. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. **Ophthalmology** 1991b; 98:136-41.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional**. Rio de Janeiro: INCA; 2003.

Mohney BG, Robertson DM. Ancillary testing for metastasis in patients with newly diagnosed retinoblastoma. **Am J Ophthalmol** 1994; 118:707-11.

Moll AC, Imhof SM, Shouten-Van Meeteren AY, Boers M, van Leeuwen F, Hofman P. Chemoreduction for retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 2003; 121:1513.

- Molnar ML, Stefansson K, Marton LS, Tripathi RS, Molnar GK. Immunohistochemistry of retinoblastomas in humans. **Am J Ophthalmol** 1984; 97:301-7.
- Moscinski LC, Pendergrass TW, Weiss A, Hvizdala E, Buckley KS, Kalina RE. Recommendations for the use of routine bone marrow aspiration and lumbar punctures in the follow-up of patients with retinoblastoma. **J Pediatr Hematol Oncol** 1996; 18:130-4.
- Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 1996; 114:1348-56.
- Mustafa MM, Jamshed A, Khafaga Y, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide in the treatment of postenucleation high risk retinoblastoma. **J Pediatr Hematol Oncol** 1999; 21:364-9.
- Namouni F, Doz F, Tanguy ML, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. **Eur J Cancer** 1997; 33:2368-75.
- Nork TM, Schwartz TL, Doshi HM, Millecchia LL. Retinoblastoma: cell of origin. **Arch Ophthalmol** 1995; 113:791-802.
- Orjuela M, Castaneda VP, Ridaura C, et al. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development. **Clin Cancer Res** 2000; 6:4010-6.
- Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2005; 14:1433-40.

Palazzi MA, Yunes JA, Cardinalli IA, et al. Detection of oncogenic human papillomavirus in sporadic retinoblastoma. **Acta Ophthalmol Scand** 2003; 81:396-8.

Parkhill E, Benedict W. Gliomas of the retina: a histologic study. **Am J Ophthalmol** 1941; 24:1354-73.

Parkin DM, Whelan SL Farlay J, Tcppo L, Thomas DB. **Cancer incidence in five continents, volume VIII**. Lyon: IARC; 2002.

Pawlak BR. Retinoblastoma: an epidemiological study (survey and review). **J Surg Oncol** 1975; 7:45-55.

Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. **Br J Cancer** 2004; 91:37-44.

Potter PD, Shields CL, Shields JA, Flanders AE. The role of magnetic resonance imaging in children with intraocular tumors and simulating lesions. **Ophthalmology** 1996; 103:1774-83.

Pratt CB, Meyer D, Chenaille P, Crom DB. The use of bone marrow aspirations and lumbar punctures at the time of diagnosis of retinoblastoma. **J Clin Oncol** 1989; 7:140-3.

Pratt CB, Fontanesi J, Chenaille P, et al. Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. **Pediatr Hematol Oncol** 1994; 11:301-9.

Pratt CB, Fontanesi J, Lu X, Parham DM, Elfervig J, Meyer D. Proposal for a new staging scheme for intraocular and extraocular retinoblastoma based on an analysis of 103 globes. **Oncologist** 1997; 2:1-5.

Redler LD, Ellsworth RM. Prognostic importance of choroidal invasion in retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 1973; 90:294-6.

Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. **Trans Am Ophthalmol Otolaryngol** 1963; 67:164-72.

Rivera GK, Pui CH, Santana VM, Pratt CB, Crist VM. Epipodophyllotoxins in the treatment of childhood cancer. **Cancer Chemother Pharmacol** 1994; 34:S89-95.

Rodrigues KES, Latorre MRDO, de Camargo B. Atraso diagnóstico do retinoblastoma. **J Pediatr** (Rio Janeiro) 2004; 80:511-6.

Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine e carboplatin. **J Clin Oncol** 2003a; 21:2019-25.

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

Rootman J, Hofbauer J, Ellsworth RM, Kitchen D. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study. **Can J Ophthalmol** 1976; 11:106-14.

Rubin CM, Robison LL, Cameron JD, et al. Intraocular retinoblastoma group V: an analysis of prognostic factors. **J Clin Oncol** 1985; 3:680-5

Salazar-Flores M, Ambrosius-Diener K. [Retinoblastoma: anatomical study of 406 cases]. **Bol Med Hosp Infant Mex** 1986; 43:106-12.

Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in Great Britain 1969-1980: incidence, treatment, and survival. **Br J Ophthalmol** 1988; 72:576-83.

Sang DN, Albert DM. Retinoblastoma: clinical and histopathologic features. **Hum Pathol** 1982; 13:133-47.

Schwartzman E, Chantada G, Fandino A, de Davila MT, Raslawski E, Manzitti J. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. **J Clin Oncol** 1996; 14:1532-6.

Schappert-Kimmijser J, Hemmes GD, Nijland R. The heredity of retinoblastoma. **Ophthalmologica** 1966; 151:197-213.

Schlienger P, Campana F, Vilcoq JR, et al. Nonocular second primary tumors after retinoblastoma: retrospective study of 111 patients treated by electron beam radiotherapy with or without TEM. **Am J Clin Oncol** 2004; 27:411-9.

Scott IU, Murray TG, Toledano S, O'Brien JM. New retinoblastoma tumors in children undergoing systemic chemotherapy. **Arch Ophthalmol** 1998; 116:1685-6.

Shields JA, Augsburger JJ. Current approaches to the diagnosis and management of retinoblastoma. **Surv Ophthalmol** 1981; 25:347-72.

Shields JA, Shields CL, Sivalingam V. Decreasing frequency of enucleation in patients with retinoblastoma. **Am J Ophthalmol** 1989a; 108:185-8.

Shields JA, Parson H, Shields CL, Giblin ME. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. **Am J Ophthalmol** 1989b; 108:260-4.

Shields JA, Shields CL, Parsons HM. Differential diagnosis of retinoblastoma. **Retina** 1991; 11:232-43.

Shields JA, Shields C. **Intraocular tumors: a text and atlas**. Philadelphia: W B Saunders; 1992. Retinoblastoma: clinical and pathologic features; p.305-32.

Shields JA, Shields CL, De Potter P. Enucleation technique for children with retinoblastoma. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus** 1992; 29:213-5.

Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. **Br J Ophthalmol** 1993; 77:544-8.

Shields JA, Shields CL, De Potter P, Hernandez JC, Brady LW. Plaque radiotherapy for residual or recurrent retinoblastoma in 91 cases. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus** 1994; 31:242-5.

Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater JR, De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. **Cancer** 1994; 73:692-8.

Shields CL, Shields JA, Needle M, et al. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. **Ophthalmology** 1997; 104:2101-11.

Shields CL, Shields JA. Recent development in the management of retinoblastoma. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus** 1999; 36:8-18.

Shields CL, Honavar S, Shields JA, Demirci H, Meadows AT. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. **Ophthalmology** 2000; 107:2250-5.

Shields CL, Meadows AT, Shields JA, Carvalho C, Smith AF. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). **Arch Ophthalmol** 2001; 119:1269-72.

Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. **Am J Ophthalmol** 2002; 133:657-64.

Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H, Meadows AT, Shields JA. Practical approach to management of retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 2004a; 122:729-35.

Shields CL, Meadows AT, Leahey AM, Shields JA. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. **Retina** 2004b; 24:849-62

Shuangshoti S, Chaiwun B, Kasantikul V. A study of 39 retinoblastomas with particular reference to morphology, cellular differentiation and tumour origin. **Histopathology** 1989; 15:113-24.

Singh AD, Garway-Heath D, Love S, Plowman PN, Kingston JE, Hungerford JL. Relationship of regression pattern to recurrence in retinoblastoma. **Br J Ophthalmol** 1993; 77:12-6.

Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in retinoblastoma. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus** 2000; 37:134-41.

Smith EV, Gragoudas ES, Kolodny NH, D'Amico DJ. Magnetic resonance imaging: an emerging technique for the diagnosis of ocular disorders. **Int Ophthalmol** 1990; 14:119-24.

Spencer WH. Optic nerve extension of intraocular neoplasms. **Am J Ophthalmol** 1975; 80:465-71.

Stallard HB. The treatment of retinoblastoma. **Ophthalmologica** 1966; 151:214-30.

Stannard C, Lipper S, Sealy R, Sevel D. Retinoblastoma: correlation of invasion of the optic nerve and choroid with prognosis and metastases. **Br J Ophthalmol** 1979; 63:560-70.

Stevenson KE, Hungerford J, Garner A. Local extraocular extension of retinoblastoma following intraocular surgery. **Br J Ophthalmol** 1989; 73:739-42.

Tajima Y, Nakajima T, Sugano I, Nagao K, Minoda K, Kondo Y. Cytodiagnostic clues to primary retinoblastoma based on cytologic and histologic correlates of 39 enucleated eyes. **Acta Cytol** 1994; 38:151-7.

Tamboli A, Podgor MJ, Horm JW. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. **Arch Ophthalmol** 1990; 108:128-32.

Tsukahara I. A histopathological study on the prognosis and radiosensitivity of retinoblastoma. **Arch Ophthalmol** 1960; 63:1005-8.

Toma NM, Hungerford JL, Plowman PN, Kingston JE, Doughty D. External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. Lens sparing technique. **Br J Ophthalmol** 1995; 79:112-7.

Tosi P, Cintorino M, Toti P, et al. Histopathological evaluation for the prognosis of retinoblastoma. **Ophthalmic Paediatr Genet** 1989; 10:173-7.

Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. **N Engl J Med** 1999; 340:351-7.

Ts'o MO, Fine BS, Zimmerman LE. The Flexner-Wintersteiner rosettes in retinoblastoma. **Arch Pathol** 1969; 88:664-71.

Uuisitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Matthay KK, Murray TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. **Arch Ophthalmol** 2001; 119:41-8.

Wang AG, Hsu WM, Hsia WW, Liu JH, Yen MY. Clinicopathologic factors related to metastasis in retinoblastoma. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus** 2001; 38:166-71.

Ward P, Packman S, Loughman W, et al. Location of the retinoblastoma susceptibility gene(s) and the human esterase D locus. **J Med Genet** 1984; 21:92-5.

Weiss AH, Karr DJ, Kalina RE, Lindsley KL, Pendergrass TW. Visual outcomes of macular retinoblastoma after external beam radiation therapy. **Ophthalmology** 1994; 101:1244-9.

White L, Ortega JA, Ying KL. Acute non-lymphocytic leukemia following multimodality therapy for retinoblastoma. **Cancer** 1985; 55:496-8.

White L. Chemotherapy in retinoblastoma: current status and future directions. **Am J Pediatr Hematol Oncol** 1991; 13:189-201.

Wilson MW, Rodriguez-Galindo C, Haik BG, Moshfeghi DM, Merchant TE, Pratt CB. Multiagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma. **Ophthalmology** 2001; 108:2106-14.

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

Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk. **JAMA** 1997; 278:1262-7.

Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. **Br J Haematol.** 2005; 131:561-7.

Wycliffe ND, Mafee MF. Magnetic resonance imaging in ocular pathology. **Top Magn Reson Imaging** 1999; 10:384-400.

Yokoyama Y, Futagami M, Fukushi Y, et al. Secondary acute nonlymphocytic leukemia following successful chemotherapy combining cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide for stage IV epithelial ovarian cancer. **Arch Gynecol Obstet.** 2000; 263:206-7.

Zacharoulis S, Abramson DH, Dunkel IJ. More aggressive bone marrow screening in retinoblastoma patients is not indicated: the memorial Sloan-Kettering cancer center experience. **Pediatr Blood Cancer** 2006; 46:56-61.

Zelter M, Gonzalez G, Schwartz L, et al. Treatment of retinoblastoma: results obtained from a prospective study of 51 patients. **Cancer** 1988; 61:153-60.

Zelter M, Damel A, Gonzalez G, Schwartz L. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. **Cancer** 1991; 68:1685-90.

Zhu X, Dunn JM, Goddard AD, et al. Mechanisms of loss of heterozygosity in retinoblastoma. **Cytogenet Cell Genet** 1992; 59:248-52.

Zimmerman LE. The Registry of Ophthalmic Pathology: past, present and future. **Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol** 1961; 65:51-113.

Zimmerman L. Retinoblastoma and retinocytoma. In: Spencer WH, editor. **Ophthalmic pathology: an atlas and textbook**. Philadelphia: W B Saunders; 1985. p.1292-51.

Anexo 1 - Ficha Retinoblastoma

Características clínicas e demográficas

1. Nome _____
2. RGH _____
3. Data de nascimento:..... ____/____/____
4. Data de admissão:..... ____/____/____
5. Sexo:.....1() masculino 2() feminino
6. Cor:.....1() branco 2() não branco
.....3() amarelo
7. História familiar:.....0() não 1() sim
.....9() ignorado
8. Primeiros sinais:1() brilho 2() estrabismo 3() vermelhidão
.....4() FO retina 5() aumento do globo
.....6() diminuição da visão 7() outros 99() ignorado
9. Olho enucleado:.....1() direito 2() esquerdo
10. Reese-Ellsworth:.....1() I 2() II 3() III 4() IV
.....5() V 9() ignorado

Fatores de risco anatomo-patológicos

11. Data da enucleação:..... ____/____/____
12. Número do AP:..... _____
13. Envolvimento da câmara anterior:.....0() não 1() sim
14. Focos de lesão:.....1() unifocal 2() multifocal
15. Infiltração da íris:.....0() não 1() sim
16. Infiltração vasos epiesclerais(emissários):.....0() não 1() sim
17. Infiltração corpo ciliar:.....0() não 1() sim
18. Infiltração maciça de coróide:.....0() não 1() sim
19. Infiltração focal de coróide:.....0() não 1() sim
20. Invasão nervo óptico até lamina cribosa:.....0() não 1() sim
21. Invasão nervo óptico retrolaminar:.....0() não 1() sim
22. Infiltração esclera:.....0() não 1() sim
23. Tamanho do coto nervo óptico:..... _____ cm
24. Diferenciação:1() indiferenciado
.....2() intermédio
.....3() bem diferenciado
25. Tamanho do tumor.....1() menor 10% do globo
.....2() 10% do globo ocular
.....3() maior 10 % do globo
26. Crescimento:.....1() endofítico 2() exofítico
.....3() misto 4() difuso
.....9() ignorado

Regime de quimioterapia

27. QT pós-cirurgia:0() não 1() sim
28. QT1 VCR + CTX1:.....0() não 1() sim
29. Número de ciclos1:..... _____
30. QT2 outra:.....0() não 1() sim
31. Qual:..... _____
32. Número de ciclos:..... _____

33. Motivo interrupção QT1:.....1() fim protocolo
.....2() toxicidade
.....3() progressão
.....4() recusa familiar
.....5() outra

Tratamento local

34. Radioterapia externa:.....0() não 1() sim

35. Data da radioterapia:/...../.....

Seguimento:

37. Recidiva:.....0() não 1() sim

.....9() ignorado

38. Data da recidiva:...../...../.....

39. Local da recidiva: 1() órbita E 2() órbita D 3() LCR 4() MO 5() osso

.....6() combinada 7() não se aplica 7() LCR

.....99() ignorado

40. Segundo tumor:.....0() não 1() sim

41. Data segundo tumor:...../...../.....

42. Histologia do 2nd tumor: 1() osteossarcoma 2() sarcoma parte mole 3() LLA

.....4() LMA 5() outro 6() não se aplica

.....99() ignorado

43. Data da última informação:...../...../.....

44. Status:.....1() vivo sem doença

.....2() vivo com doença

.....3() morte por câncer

.....4() morte sem câncer

.....5() perda de seguimento

OBS: ignorado = 9 ou 99