

## Análise das diferentes abordagens da quimioterapia no tratamento de retinoblastoma

Izabella Gomes de Souza<sup>1</sup>, Julia Sousa Rocha<sup>1</sup>, Maria Eduarda Port<sup>1</sup>, Naiza Murielly Pereira Borges<sup>1</sup>, Yago José Fagundes de Freitas<sup>1</sup>, Constanza Thaise Xavier Silva<sup>2</sup>.

1. Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

**RESUMO:** O retinoblastoma é uma rara neoplasia ocular, mais comum na infância, causado por uma mutação no braço longo do cromossomo 13 de ambos os alelos do gene Retinoblastoma (RB1). A incidência desse câncer é maior em casos unilaterais, com a porcentagem de 60% a 75%. Seu diagnóstico comumente se apresenta como leucocoria (reflexo pupilar branco), estrabismo ou celulite pseudo-orbitária. Esse diagnóstico é classificado de acordo com a Classificação Internacional de Retinoblastoma (ICRB) com base no seu tamanho e na sua localização. Existem muitas formas de tratamento, como a enucleação, a crioterapia, a radioterapia por feixe externo, a terapia com carboplatina periocular, a quimioterapia sistêmica, a quimioterapia intravítrea e a quimioterapia intra-arterial. Diante da gama de tratamentos ofertados o estudo teve por objetivo descrever as diferentes abordagens de quimioterapia para o tratamento de retinoblastoma. Trata-se de um estudo descritivo, a partir de 23 artigos selecionados nas bases de dados PubMed, LILACS, BMJ e Science Direct, sendo usados os descritores Ciências da Saúde (DeCS): retinoblastoma, treatment e chemotherapy, com seleção de artigos entre 2011 e 2019. Como resultados, foram vistos que a quimioterapia é dividida em: intra-arterial (IAC), intra-venosa (IVC), sistêmica, intravítrea (IvitC) e periocular (POT), em que a IAC e a sistêmica tiveram maior destaque de estudo nos artigos buscados. Concluiu-se que não há um tratamento ideal para retinoblastoma devido às condições do paciente, saúde do paciente, características anatômicas, localização, expansão, quantidade e tamanho dos tumores. Dessa forma, a eleição de um tratamento é dependente das características pessoais e dos dados desse estudo.

**Palavras-chave:**  
Retinoblastoma.  
Quimioterapia.  
Tratamento.

## INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é uma rara neoplasia ocular (SANTOS et al., 2015), mais comum na infância, com incidência de 350 casos ao ano nos Estados Unidos (QUINN et al., 2019) e incidência global estimada de 7000 a 8000 casos/ano (STENZEL et al., 2019). É causado por uma mutação no braço longo do cromossomo 13 (BERRY et al., 2018) de ambos os alelos do gene Retinoblastoma (RB1), um supressor tumoral. A mutação do primeiro alelo pode ocorrer em uma célula de linhagem germinativa (forma hereditária) ou em uma célula somática progenitora de retina (forma esporádica). A segunda mutação ocorre na célula somática que origina o tumor. Existindo mutação na linhagem germinativa, a doença é geralmente bilateral multifocal com vários tumores primários em ambos os olhos (SANTOS et al., 2015). Apesar de ocorrer devido a mutação genética, vale ressaltar que 95% dos casos não são hereditários. Além dessas causas recorrentes da doença, há influência de outros fatores como exposição viral, por exemplo ao Papilomavírus Humano (HPV), e idade paterna avançada (MURRAY; VILLEGAS, 2017).

Com uma incidência de 1 caso a cada 12.000 a 30.000 nascidos vivos e responsável por 4% dos cânceres pediátricos (CHEN et al., 2018), suas variações consistem na uni, bi ou trilateralidade do tumor, se é adquirido ou hereditário, e a classificação de acordo com os sistemas Internacional de Retinoblastoma e de Reese-Ellsworth (MURRAY; VILLEGAS, 2017). A incidência do câncer é maior em casos unilaterais, com 60% a 75%, seguido por bi e trilateral, sendo este último associado a um bilateral prévio. Em relação ao início da manifestação, entre 60 a 75% são esporádicos, ou seja, dependente de uma mutação não relacionada a hereditariedade, geralmente ocorrente em crianças maiores que 1 ano de idade. O contrário acontece nos hereditários, que acometem crianças menores que 1 ano de idade, devido mutação no gene supressor de tumor RB1. Cerca de 85% dos tumores esporádicos serão unilaterais, e possuem menor facilidade diagnóstica que o bilateral. (A.C. CAMARGO CANCER CENTER, 2019).

O diagnóstico do retinoblastoma comumente se apresenta com sinais como leucocoria (reflexo pupilar branco), estrabismo ou celulite pseudo-orbitária. Frequentemente, causa um descolamento de retina exsudativo com acometimento vítreo. Geralmente, a ultrassonografia oftalmológica mostra refletividade interna variável ou elevada com focos de calcificação. O diagnóstico é realizado sem biópsia. Se houver suspeitas, é essencial que uma equipe de especialistas, liderada por um oncologista ocular, realize uma avaliação adequada (MURRAY; VILLEGAS, 2017).

A leucocoria, se não houver o tratamento correto, gera morte em 1 a 2 anos. O retinoblastoma possui um risco de metástase, caso invada partes adjacentes. A sobrevivência dos pacientes está interligada com o desenvolvimento da região continental, em que há 30% na África, 60% na Ásia, 80% na América Latina e 95 a 97% na Europa e América do Norte (SHIELDS et al., 2013).

Apesar de precisa, a Classificação de Reese-Ellsworth, de 1960, foi substituída pela Classificação Internacional de Retinoblastoma (ICRB) em 2005. Houve uma mudança de abordagem no tratamento

para essa reformulação, de radiação com feixe externo para tratamentos modernos, como a quimioterapia associada a terapia focal, que se tornaram a base para o cálculo de probabilidade de sobrevivência ocular. Assim, essa nova classificação dividiu os tumores em A, B, C, D e E. O Grupo A envolve os tumores de 3 milímetros, ou menores, de dimensão basal ou espessura, localizados, pelo menos, a 3 milímetros da foveola e 1,5 milímetros do nervo óptico. O Grupo B envolve os tumores não incluídos no Grupo A com uma ou mais das seguintes características: localização macular (menor ou igual a 3 milímetros de distância da foveola), localização justapapilar (menor ou igual a 1,5 milímetros de distância do nervo óptico) e presença de fluido sub-retiniano adicional (com 5 milímetros ou menos da margem). No Grupo C estão incluídos tumores com uma das seguintes características: acometimento sub-retiniano focal, acometimento vítreo focal ou acometimento vítreo e subretiniano focal. O Grupo D envolve tumores com um dos seguintes sinais: acometimento subretiniano difuso, acometimento vítreo difuso, ou acometimento vítreo e sub-retiniano difuso. Por fim, no Grupo E, os tumores expõem o olho a um risco muito alto de comprometimento, apresentando um ou mais dos seguintes sinais: glaucoma neovascular, hemorragia intraocular densa, celulite orbitária asséptica, tumor anterior à face vítrea, tumor que toca o cristalino, retinoblastoma infiltrante difuso e atrofia degenerativa do globo ocular (MURRAY; VILLEGAS, 2017).

Existem vários tipos de terapia de acordo com o acometimento do tumor. Em casos agudos com acometimento vítreo e com envolvimento flagrante da câmara anterior, glaucoma neovascular ou inflamação orbital, a enucleação com quimioterapia sistêmica adjunta no pós-operatório é ideal, enquanto que na ausência desses envolvimento, pode-se intercorrer com quimioterapia sistêmica ou intra-arterial, com alguns outros tratamentos concomitantes, como crioterapia, radioterapia por feixe externo, terapia com carboplatina periocular ou enucleação. Em casos agudos sem acometimento vítreo, os mesmos tratamentos citados anteriormente são ideais em tumores maiores que 2 diâmetros de disco de tamanho, enquanto que em tumores menores que esse marco, adiciona-se a ablação a laser focal isolada como terapia principal. Recidivas de tumores após tratamentos envolvem técnicas modernas como braquiterapia para solução (MURRAY; VILLEGAS, 2017). Além dessas formas de tratamento, olhos com sementes vítreas extensas apresentaram uma melhora significativa no grupo E de 73% quando tratados com a quimioterapia intra-arterial (CIA) associada a quimioterapia intravítrea (IvitC) (DALVIN et al., 2018).

Segundo Murray; Villegas (2017) não há métodos de prevenção primária e rastreamento conhecidos. Apesar disso, ele afirma que a cessação do tabagismo, a redução da exposição ao sol e a redução da exposição à radiação ionizante compõem medidas de prevenção secundária.

Diante da gama de tratamentos ofertados por centros de especialização e atendimento terciário, resolvemos focar nossa pesquisa nos variados tipos de quimioterapias no mercado que se mostram eficazes dependendo da característica tumorística do retinoblastoma apresentado. Diante do

exposto e comentado, o presente estudo teve por objetivo descrever as diferentes abordagens da quimioterapia no tratamento de retinoblastoma.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, baseado em uma revisão integrativa da literatura, que é um método de pesquisa que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo. Esse método inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos.

Foram utilizadas as seguintes etapas para a construção desta revisão: identificação do tema; seleção da questão de pesquisa; coleta de dados pela busca na literatura, nas bases de dados eletrônicas, com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para selecionar a amostra; elaboração de um instrumento de coleta de dados com as informações a serem extraídas; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados e apresentação dos resultados evidenciados.

A questão norteadora da pesquisa foi: Quais são as diferentes abordagens da quimioterapia no tratamento de retinoblastoma?

Para responder a tal questionamento, foi executada uma busca nos anos de 2011 a 2019, nas seguintes bases de dados, por ordem de consulta: National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), British Medical Journal (BMJ) e Science Direct.

Os descritores da Ciência da Saúde identificados “retinoblastoma” and “treatment” and “chemotherapy”, foram selecionados vinte e três artigos publicados entre os anos de 2011 à 2019, por apresentarem aspectos que respondiam à questão norteadora, e a análise do conteúdo permitiu a organização dos dados em categorias temáticas.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos disponíveis gratuitamente com texto completo; estudos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Não houve restrição na data de publicação. Foram excluídos artigos disponíveis apenas em resumo, estudos publicados em fontes que não sejam disponíveis eletronicamente, como artigos, livros, monografias, dissertações e teses; comentários e cartas ao leitor.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos com qualis A (1 e 2) e B (1, 2, 3 e 4), em língua inglesa e portuguesa; artigos que trouxessem dados clínicos, epidemiológicos e

histopatológicos sobre o melanoma cutâneo em diferentes populações e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram categorizados de acordo com as diferentes abordagens da quimioterapia no tratamento do retinoblastoma que serão discutidas a seguir.

### QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL (IAC)

Antes da década de 1990, o retinoblastoma foi tratado principalmente usando enucleação e radioterapia externa (EBRT). No entanto, esses métodos estão associados a inúmeras complicações, incluindo perda de visão e efeitos colaterais tóxicos graves. Atualmente, o tratamento conservador de primeira linha do retinoblastoma passou da EBRT e enucleação para a quimioterapia intravenosa (IVC) ou quimioterapia intra-arterial (IAC), consolidada pelo tratamento focal (CHEN et al., 2018). Anteriormente, em 2017, Chen et al. já haviam realizado uma pesquisa avaliando a eficácia da quimioterapia intra-arterial, e comprovaram ser segura e eficaz.

De acordo com Quinn et al. (2019), o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos e tecnologia endovascular permitiu o surgimento da quimioterapia intraarterial (IAC). Assim, a IAC permite uma administração seletiva de medicamentos pela artéria oftálmica, resultando em melhor penetração das estruturas oculares e menor toxicidade sistêmica (LEAL-LEAL et al., 2016). Porém, esse tipo de tratamento encontrou obstáculos diante das variações anatômicas do suprimento arterial do olho afetado por retinoblastoma. Assim, foram pesquisados 13 pacientes, em sua maioria com tumores no olho esquerdo e do Grupo D da Classificação Internacional de Retinoblastoma, em que eram injetados, em sua maioria, somente o quimioterápico Melfalano. Diante das variações anatômicas discutidas, 10 pacientes receberam o tratamento pela artéria oftálmica, e em 3 pacientes foram realizados procedimentos pela artéria carótida externa devido estenose intransponível grave na origem da artéria oftálmica, selecionando as artérias temporal profunda e meningo-oftálmica em 2 pacientes, e a artéria temporal superficial em 1 paciente (QUINN et al., 2019)

A quimioterapia IA é segura e eficaz no tratamento do retinoblastoma intra-ocular avançado (GOBIN et al., 2011). No entanto, essa modalidade de tratamento exige recursos materiais dispendiosos e a especialização altamente especializada de uma equipe multidisciplinar, devendo, portanto, estar concentrada em poucos centros em países em desenvolvimento. Em longo prazo, poderia resultar em melhor custo-efetividade, evitando assim os custos adicionais de hospitalização e desenvolvimento de complicações sistêmicas (LEAL-LEAL et al., 2016).

Segundo Francis et al. (2018), a quimioterapia intra-arterial ajudou a elevar a qualidade do tratamento de retinoblastoma bilateral, que antes possuía grande taxa de mortalidade. Assim,

possuindo uma alta taxa de sobrevivência, ocular e sistêmica, essa classe de quimioterapia é o atual auge terapêutico para RB, mas, segundo o autor, não é imutável, o que possibilita o desenvolvimento futuro de novos tratamentos que objetivam um prognóstico ainda melhor na visão.

Em pesquisa realizada a partir do tratamento de retinoblastoma unilateral com avanço intraocular, tumores de grupos D e E adquiriram cura ocular em 84,2% e 69,6%. Esses dados comprovam, conforme análise, a capacidade de salvamento ocular e eficácia da quimioterapia intra-arterial (WANG et al., 2018).

## QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA (IVC)

Segundo Chen et al. (2018), a quimioterapia intravenosa possui qualidade confiável para o tratamento de retinoblastoma, mas deixa de ser usada em detrimento da quimioterapia intra-arterial (IAC). No entanto, não houve diferenças significativas entre os dois métodos em relação às taxas de recorrência e metástase do tumor.

Diante do volume ocular representando menos de 1% da superfície do corpo e da baixa penetração de fármacos na câmara vítrea, a quantidade real do agente quimioterápico que atinge o olho é bastante baixa quando administrada por via intravenosa e também é potencialmente tóxica (LEAL-LEAL et al., 2016).

Realizou-se uma pesquisa em globos oculares com presença de sementes vítreas e analisou-se a eficácia da quimioterapia intravenosa nesta situação. A pesquisa mostra que enquanto a taxa de recuperação de um retinoblastoma Grupo A era de 100%, o sucesso caía para 30% quando se tratava de um caso de sementes vítreas em que se usava terapia intravenosa (STHAPIT; RAO; HONOVAR, 2018).

Fabian et al. (2018), analisou o tratamento de retinoblastoma com quimioterapia intravenosa, mais adjuvantes se necessários, em 52 pacientes. O resultado da abordagem garantiu a seguridade e eficácia do tratamento, atingindo uma taxa de 63% de olhos salvos, sem a ocorrência consequente de metástase ou morte ocular.

## QUIMIOTERAPIA SISTÊMICA

Os tratamentos para retinoblastoma revolucionaram drasticamente o prognóstico do tumor, e um deles é a quimioterapia sistêmica. Administrada por via endovenosa, é considerada a terapia primária mais comum. Em estudo realizado por Kaliki et al. (2019), esse tipo de quimioterapia foi utilizado em 96% dos casos de retinoblastoma, analisados na Índia, e pode ser usado como terapia primária ou secundária a outro tratamento, quando o prognóstico se mostra melhor com o adjuvante. A quantidade de sessões de quimioterapia sistêmica é também ressaltada, havendo uma variação de 6 a 30 sessões, dependendo do caso, com uma média de 9 sessões para a regressão completa do tumor.

Em áreas de menos aparato de atendimento terciário correto (quimioterapia focal no olho doente), a quimioterapia sistêmica tem resultados positivos na contenção do tumor, de modo que permaneça em estágio menos invasivo (YOUSEF et al., 2017).

O retinoblastoma possui uma excelente taxa de sobrevida, colocando em foco, nos últimos tempos, os tratamentos relacionados ao resgate ocular e preservação da visão. A quimioterapia sistêmica é bastante utilizada, e sua carga terapêutica depende da carga da doença, lateralidade e potencial de preservação da visão. Primeiro, era utilizado a composição quimioterápica composta por vincristina, carboplatina e etoposídeo, mas diante da possibilidade de leucemia como efeito adverso do etoposídeo, descobriu-se que a composição de carboplatina com topotecano era mais efetiva, principalmente sobre administração por quimioterapia periocular, e não sistêmica. Nesse tipo de terapia, foi realizada uma pesquisa com 54 olhos, sendo 42 classificados como IV e V na escala de Reese-Ellsworth, e 37 como C, D ou E na Classificação Internacional de Retinoblastoma. A sobrevida ocular foi de 77,5% na primeira classificação, e 74,3% na segunda, apresentando como efeito colateral geral, a trombocitopenia (BRENNAN et al., 2017). Os efeitos tóxicos da quimioterapia sistêmica (mielossupressão, ototoxicidade e malignidades secundárias) tornaram a opção de tratamento menos atraente. A ototoxicidade seria particularmente devastadora em uma criança afetada por doença bilateral e visão prejudicada (FRANCIS et al., 2018).

Segundo Temming et al. (2017) também pesquisaram sobre os efeitos adversos da quimioterapia sistêmica na consolidação de malignidades secundárias fora da região periorbital. A incidência de um câncer secundário ao retinoblastoma depende do tratamento utilizado, sendo a quimioterapia um grande fator de risco para o aparecimento do mesmo.

## QUIMIOTERAPIA INTRAVÍTREA (IVITC)

Na última década, o tratamento com retinoblastoma mudou radicalmente da infusão de quimioterapia sistêmica, com baixa biodisponibilidade nos tecidos oculares, mas alta no plasma e, portanto, eventos adversos sistêmicos graves, a novas técnicas altamente seletivas de administração de medicamentos, incluindo quimioterapia direta para artéria oftálmica e injeção intravítrea (WINTER et al., 2019).

Sthapit; Rao; Honovar (2018) basearam-se na análise da qualificação da quimioterapia intravítrea diante do mal prognóstico da quimioterapia intra-arterial em casos onde há presença de sementes vítreas, devido a avascularidade do corpo vítreo. Assim, a quimioterapia intravítrea consiste em crioterapia tripla com congelamento e descongelamento do local, mas somente após redução do tumor com quimioterapia sistêmica ou intra-arterial prévia a fim de diminuir os riscos de extensão extra-ocular do tumor.

Abramson et al. (2018) buscou saber qual a melhor forma de tratamento intravitreal para retinoblastoma, em que a quantidade da droga (melfalano e topotecano) e adição de outra droga para

potencializar o resultado. Foi feito uma divisão dos pacientes em três grupos levando em consideração o tipo de tumor: retinal, subretinal ou na câmara anterior, com, respectivamente, tem 26 pacientes, 3 pacientes e 27 pacientes. Viu se que não há diferença significativa dos grupos em relação ao tipo do tumor, sexo ou idade. Os 52 pacientes tiveram a mesma resposta positiva nos primeiros 21 dias dos 45 dias de estudo. Ao final de todo período, apenas um tumor retinal de um paciente não obteve resposta ao tratamento e cerca de 97,4% da amostra teve sobrevivência ocular em 30 meses. Além disso, viu se que o risco de perda ocular teve um declive ao longo do estudo, que eram 34 pacientes em risco nos 10 meses, 14 em 20 meses e 8 em 30 meses.

## QUIMIOTERAPIA PERIOCLAR

Segundo Brennan et al. (2017), os estudos confirmam que para o controle da fase ativa da doença, é utilizado quimioterapia periocular com carboplatina ou topotecano, que possuem efeitos colaterais variados. Na pesquisa de Sthapit; Rao; Honovar (2018), 38 olhos de 35 pacientes receberam quimioterapia periocular (POT). A maioria dos pacientes tinham média de idade de 24 meses, com retinoblastoma bilateral, Grupo D, de 14 milímetros. Foram realizadas 150 injeções de quimioterapia, sendo necessário uma média de 3 injeções para sementes vítreas focais e 4 para difusas. Houve completa regressão do tumor em 88% dos casos focais e 44% dos difusos. Alguns pacientes necessitaram de outros tratamentos, como enucleação, para completa remoção do tumor.

Para analisar os pontos de vista de vinte artigos, dos vinte e três artigos pesquisados, foi realizado um quadro (Quadro 1) da relação autor e o tipo de quimioterapia que ele destaca. Os três artigos excluídos do quadro panorâmico fazem referência aos conceitos de todos os tipos de quimioterapias, e não destacam a realização de uma em detrimento de outra.

**Quadro 1:** Quimioterapias para retinoblastoma (RB) ressaltadas nos artigos que compõem a revisão integrativa.

Quimioterapias:	Intra-arterial (IAC)	Intravenosa (IVC)	Sistêmica	Intravítrea (IvitC)	Periocular (POT)
ABRAMSON et al., 2018				X	
BRENNAN et al., 2017					X
CHEN et al., 2018	X				
CHEN et al., 2016	X				
DALVIN et al., 2019	X			X	



DE FRANCESCO et al., 2015	X		X	
FABIAN et al., 2018		X		
FRANCIS et al., 2018	X			
GOBIN et al., 2011	X			
KALIKI et al., 2019			X	
LEAL-LEAL et al., 2016	X			
QUINN et al., 2019	X			
SANTOS et al., 2015	X		X	
STENZEL et al., 2019	X			
SHIELDS et al., 2013	X	X	X	X
STHAPIT; RAO; HONOVAR, 2018				X
TEMMING et al., 2017			X	
YOUSEF et al., 2017			X	
WANG et al., 2018	X			
WINTER et al., 2019	X		X	

**Fonte:** Abramson et al. (2018), Brennan et al. (2017), Chen et al. (2018), Chen et al. (2016), Dalvin et al. (2019), De Francesco et al. (2015), Fabian et al. (2018), Francis et al. (2018), Gobin et al. (2011), Kaliki et al. (2019), Leal-Leal et al. (2016), Quinn et al. (2019), Santos et al. (2015), Stenzel et al. (2019), Shields et al. (2013), Sthapit; Rao; Honovar (2018), Temming et al. (2017), Yousef et al. (2017), Wang et al. (2018) e Winter et al. (2019).

Enquanto pesquisa realizada por Kaliki et al. (2019) ressalta as qualificações da quimioterapia sistêmica, como primária ou secundária ao tratamento de retinoblastoma, e Brennan et al. (2017),

acentua a excelência do uso de quimioterapia periocular em detrimento da sistêmica devido maior efetividade terapêutica, Quinn et al. (2019), sobressai a quimioterapia intra-arterial como promissora, diante da diminuição dos efeitos adversos sistêmicos, como náuseas, vômitos e perda auditiva, encontrados na terapia sistêmica.

Segundo Dalvin et al. (2019), pesquisaram-se 34 olhos que foram tratados somente com terapia intra-arterial e 20 olhos tratados com as terapias intra-arterial e intra-vítrea em conjunto. Como resultado, encontraram cura de 100% nos Grupos B e C tratados somente com intra-arterial, e nos Grupos D e E não houve diferenças no controle do tumor e no salvamento dos olhos em ambos procedimentos terapêuticos citados.

Assim, quimioterapia intra-arterial, para Dalvin et al. (2019), é o tratamento ideal para qualquer grupo de retinoblastoma da Classificação Internacional, mas se o caso é agravado por sementes vítreas, ou seja, necrose tumoral induzida por quimioterapia sistêmica, acontecendo quando a droga não atinge a concentração ideal, mesmo sendo observado a regressão do tumor, o conjunto das quimioterapias intra-arterial e intravítrea deve ser o indicado.

De Francesco et al. (2015) analisaram 6 casos de pacientes com retinoblastoma em estágio Vb (R-E) /grupo D (ICRB) via ultrassonografia do tipo B-scan, para que fosse visto remanescentes vítreos do tumor e calcificação interlesional no olho afetado. Foram administradas alternadamente quimioterápicos via intra-arterial e intravítreo com um total de quatro ciclos completos, havendo intervalos entre as mudanças de tratamento. Em todos os casos, houve melhora ocular completa. Notou-se que os olhos não tratados com quimioterápicos focalmente necessitavam de quimioterapia externa sistêmica para conseguir controlar, nessa ordem, tumores retiniais, subretiniais e vítreos. Os casos 1 e 5 tiveram regressão completa do tumor, os demais apresentaram partes remanescentes no vítreo do tipo I, II e III. Todos os pacientes foram observados após o estudo em um período de 12 a 33 meses e verificou nenhum resquício do tumor nem metástase.

De Francesco et al. (2015) verificaram que no estudo a taxa de retenção do olho em grupo de pior tumor (grupo Vb / D) sem haver a necessidade de uso de quimioterapia sistêmica, mesmo sendo necessário o acompanhamento a longo prazo para validar os achados.

O retinoblastoma bilateral possui menor taxa de acometimento de pacientes diagnosticados com doença, contudo é preciso saber qual a atitude diante do caso. Por isso, Francis et al. (2018) buscaram saber quais as diferenças de prognóstico ao se utilizar quimioterapia intra-arterial e intravítreo. Foram observados 92 olhos (46 pacientes), em que seguindo a classificação RE grupo I (10 olhos), grupo II (8 olhos), grupo III (19 olhos), grupo IV (9 olhos) e grupo V (46 olhos), já seguindo ICRB classe A (5 olhos), B (30 olhos), C (12 olhos), D (24 olhos) e E (21 olhos). Como resultado obtiveram, 7 olhos enucleados e apenas um teve dupla enucleação, 50 olhos retornaram a visão, 28,7% e 21,3% tiveram respectivamente problemas hematogênicos grau 3 e 4 devido à infusão de OAC.

Kaliki et al. (2019) defendem o uso de quimioterapia sistêmica para o tratamento de retinoblastoma, mostrando resultados promissores com o alcance da regressão de tumores em até 92% dos casos. Apesar de defenderem essa ideia, afirmam que existem riscos sistêmicos para essa modalidade de tratamento, colocando a quimioterapia intra-arterial como menos prejudicial. A teoria de Quinn et al. (2019) converge com a pesquisa de Kaliki et al. (2019), em que terapia intra-arterial seria menos prejudicial, em algumas situações, comparado a sistêmica, e ainda acrescenta algumas dificuldades que podem ser encontradas nesse tratamento, como o vasoespasma da artéria oftálmica, prontamente resolvido pelo uso de outras rotas efetivas e seguras para a injeção do fármaco, ressaltando a necessidade de conhecimento assíduo sobre o suprimento sanguíneo do olho para bom prognóstico.

Acrescentando às pesquisas de Kaliki et al. (2019) e Quinn et al. (2019), Sthapit; Rao; Honovar (2018) e Brennan et al. (2017) também colocam a quimioterapia sistêmica como responsável pela maioria dos efeitos adversos encontrados quando se usa qualquer quimioterapia no tratamento de retinoblastoma. Porém, ao contrário dos dois primeiros que enfatizam a intra-arterial, os dois segundos ressaltam a eficácia da terapia periocular como assídua e segura. Ambos defendem que a periocular, ressaltando o uso preferencial dos medicamentos topotecano e carboplatina, é um procedimento de primeira linha, principalmente no que tange a presença de sementes vítreas, que pioram o prognóstico de crianças afetadas.

Sthapit; Rao; Honovar (2018), além de ressaltar o uso de quimioterapia periocular como bem-sucedida, principalmente em casos de sementes vítreas, também resalta a quimioterapia intravítrea como eficaz, o que condiz com a pesquisa de Dalvin et al. (2019).

Analisando todos os artigos que compõem essa revisão sistemática, a maioria conjuga-se em ideias, principalmente quanto aos grandes efeitos adversos da quimioterapia sistêmica, a vantagem moderna do uso da quimioterapia intra-arterial, a necessidade de quimioterapia intravítrea quando há acometimento por sementes vítreas e a regressão considerável do tumor em injeções locais de quimioterapia periocular.

## CONCLUSÃO

O tratamento do retinoblastoma sofreu grandes avanços nas últimas décadas, utilizando-se cada vez mais vias de administração locais com o objetivo de controlar a doença com menos efeitos sistêmicos. A escolha da modalidade terapêutica depende da idade da criança, do tamanho do tumor e do potencial de preservar a visão. O objetivo primordial é preservar a vida. É essencial implementar o diagnóstico precoce. Sendo assim, o tratamento destes pacientes requer uma equipe multidisciplinar com observações frequentes para detectar recorrência, envolvimento do SNC, complicações relacionadas com a terapêutica e diagnóstico de segundos tumores. O aconselhamento genético ao

paciente e aos pais também é importante, nomeadamente no esclarecimento do risco de recorrência da doença.

Não podemos afirmar que existe um tratamento ideal para retinoblastoma, porque tudo depende das condições do paciente, suas concordâncias, estado de saúde, características anatômicas, localização, expansão, quantidade e tamanho dos tumores. Assim, a eleição de um tratamento deve levar em conta todas as características pessoais, associadas aos dados encontrados nessa pesquisa. Existem diversos tipos de tratamentos encontrados em estabelecimentos especializados em saúde, além dos tipos de quimioterapia retratados nesse artigo, então a escolha por um deles, ou mais em casos de terapêuticas adjacentes, deve ser realizada de forma mais criteriosa possível pelo médico especializado.

## REFERÊNCIAS

ABRAMSON, D. H., et al. Intravitreal chemotherapy in retinoblastoma expanded use beyond intravitreal seeds. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 103, n. 4, p. 488-493, 2019.

A.C. CAMARGO CANCER CENTER. Retinoblastoma. Disponível em: <https://www.accamargo.org.br/tipos-de-cancer/retinoblastoma>. Acessado em: 24 de abril de 2019.

BERRY, Jesse L. et al. Lack of correlation between age at diagnosis and RB1 mutations for unilateral retinoblastoma: the importance of genetic testing. **Ophthalmic genetics**, [S. l.], 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13816810.2017.1420807>. Acesso em: 28 abr. 2019.

BRENNAN, R. C., et al. Ocular Salvage and Vision Preservation Using a Topotecan-Based Regimen for Advanced Intraocular Retinoblastoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 1, p. 72-77, 2017.

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

CHEN, M., et al. Outcome of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma and its influencing factors: a retrospective study. **Acta Ophthalmologica**, v. 95, n. 6, p. 613-618, 2017.

DALVIN, L. A., et al. Primary Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in the Intravitreal Chemotherapy Era: Five Years of Experience. **Ocular Oncology and Pathology**, v. 5, n. 2, p. 139-146, 2019.

DE FRANCESCO, S., et al. Alternated intra-arterial and intravitreal chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma preliminar successful results without systemic chemotherapy. **International ophthalmology**, v. 35, n. 6, p. 887-895, 2015.

FABIAN, I. D., et al. Primary intravenous chemotherapy for group D retinoblastoma: a 13-year retrospective analysis. **The British journal ophthalmology**, v. 101, n. 1, p. 82-88, 2017.

FRANCIS, J. H., et al. Current Treatment of bilateral Retinoblastoma: The impact of intraarterial and intravitreous chemotherapy. **Neoplasia**, v. 42, n. 8, p. 757-763, 2018.

- GOBIN, Y. P., et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. **Arch Ophthalmol**, v. 129, n. 6, p. 732-737, 2011.
- KALIKI, S., et al. Bilateral advanced (group D or E) intraocular retinoblastoma: outcomes in 72 Asian Indian patients. **Eye**, p. 1-8, 2019.
- LEAL-LEAL, C. A., et al. Globe Salvage With Intra-Arterial Topotecan-Melphalan Chemotherapy in Children With a Single Eye. **Revista de Investigación Clínica**, v. 68, n. 3, p. 137-42, 2016.
- MURRAY, T. G.; VILLEGAS, V. M. Retinoblastoma. **BMJ Best Practice**, p. 1-56, 2017.
- QUINN, C., et al. Effectiveness of alternative routes of intra-arterial chemotherapy administration for retinoblastoma: Potential for response and complications. **Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences**, p. 1-6, 2019.
- SANTOS, C., et al. 10 anos de experiência no tratamento de retinoblastoma. **Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia**. v. 39, n. 2, p. 97-102, 2015.
- STENZEL, E., et al. Feasibility of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: experiences in a large single center cohort study. **Neuroradiology**, v. 61, n. 3, p. 351-357, 2019.
- SHIELDS CL, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. **Eye**, v. 27, n. 2, p. 253-264, 2013.
- STHAPIT, P. R.; RAO, R.; HONOVAR, S. G. Periocular Topotecan for Vitreous Seeds in Retinoblastoma. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 66, n. 12, p. 1833-1838, 2018.
- TEMMING, P., et al. Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 64, n. 1, p. 71-80, 2017.
- YOUSEF, Y. A., et al. Management outcome(s) in eyes with retinoblastoma previously inadequately treated with chemotherapy alone without focal therapy. **Oman Journal of Ophthalmology**, v. 10, n. 2, p. 70-75, 2017.
- WANG, L., et al. Intra-arterial chemotherapy for unilateral advanced intraocular retinoblastoma: Results and short-term complications. **Medicine**, v. 97, n. 42, p. 1-4, 2018.
- WINTER, U. et al. Tridimensional Retinoblastoma Culture as Vitreous Seeds Models for LiveCell Imaging of Chemotherapy Penetration. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n.5, p. 1077, 2019.