

Tratamento conservador em retinoblastoma intra-ocular

Conservative treatment for intraocular retinoblastoma

Clélia Maria Erwenne¹
Célia Beatriz Gianotti Antonelli²
Eduardo Ferrari Marback³
Paulo Eduardo Novaes⁴

Trabalho realizado no Hospital AC Camargo/ Fundação Antônio Prudente.

¹ Doutor. Chefe do Serviço de Oncologia Ocular da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Ex-titular do Serviço de Oftalmologia do Hospital AC Camargo - Fundação Antonio Prudente.

² Doutor. Médico titular do Departamento de Pediatria do Hospital AC Camargo - Fundação Antonio Prudente.

³ Doutor. Ex-aluno do Curso de Pós-graduação do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

⁴ Doutor. Médico titular do Departamento de Radioterapia do Hospital AC Camargo - Fundação Antonio Prudente.

Endereço para correspondência: Clélia Maria Erwenne - R. Afonso Brás, 191 - 2º andar - São Paulo (SP) CEP 04511-010 - E-mail: erwenne@picture.com.br

Recebido para análise em 04.03.2002

Versão revisada recebida em 04.04.2003

Aprovação em 07.04.2003

Nota Editorial: Pela análise deste trabalho e por sua anuência na divulgação desta nota, agradecemos aos Drs. Eduardo Cunha de Souza e Maria Carmen Menezes Santos Torres.

RESUMO

Objetivo: Relatar os índices de conservação do globo ocular após tratamento com carboplatina e laser associados ou não a outras formas de tratamento local e radioterapia quando necessário. **Método:** Os olhos, virgens de qualquer tratamento, foram inicialmente estadiados, por oftalmoscopia indireta sob narcose ambulatorial, segundo Reese & Ellsworth e os pacientes submetidos à avaliação clínica por pediatra oncologista. Iniciou-se a administração do primeiro ciclo de quimioterapia com carboplatina 200 mg/m², vincristina 1,5 mg/m² e etoposida 150 mg/m² por via endovenosa em 3 dias. Seguiram-se outros ciclos sendo o intervalo entre eles de 21 a 28 dias. De 7 a 15 dias do término do ciclo de quimioterapia, nova oftalmoscopia indireta sob narcose ambulatorial era realizada com descrição dos achados e aplicação de hipertermia por laser Diodo 810 nm, pulso contínuo, e "large spot". O procedimento (quimioterapia e laser) foi repetido até completa cicatrização total das lesões ou até que se observasse necessidade de outra modalidade terapêutica como a radioterapia ou a enucleação. Controles periódicos bimensais no primeiro ano e trimestrais nos seguintes foram realizados para reavaliação e tratamento de novas lesões ou recidivas. Acompanhamento clínico por oncologista pediatra foi realizado durante todo o tratamento e seguimento. **Resultados:** Foram tratados 62 pacientes portadores de RB (32M/30F), 15 unilaterais e 47 bilaterais (total de 107 olhos). A média de idade foi 16,9 meses (2,6 a 71,4). Em 5 pacientes administrou-se 4 ciclos de quimioterapia, nos demais foram necessários mais que 4 e até 8 ciclos. Em 34 olhos não se pode evitar o uso de radioterapia. O tempo médio de seguimento foi de 26,8 meses (5 a 60). Entre os bilaterais os índices de conservação, segundo os estádios de Reese & Ellsworth foram: I 10/11 (90,9%); II 8/9 (88,8%); III 10/10 (100,0%); IV 3/8 (37,5%); V 14/54 (25,9%). Considerando-se o total de bilaterais foram conservados 48,9% dos olhos tratados. Entre os unilaterais, para os mesmos estádios obteve-se: I 0/0; II 2/2 (100,0%); III 1/3 (33,3%); IV 1/3 (33,3%); V 0/7 (0%). Considerando-se o total de unilaterais foram conservados 26,6% dos olhos. Não se observou nefro ou ototoxicidade às drogas neste grupo.

Descritores: Retinoblastoma/quimioterapia; Neoplasias da retina/quimioterapia; Carboplatina/uso terapêutico; Protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica/uso terapêutico; Enucleação ocular; Estudos prospectivos; Criança; Masculino; Feminino

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma (RB) é o tumor intra-ocular mais freqüente na infância⁽¹⁾. Tem etiologia genética com apresentação multifocal ou unifocal. Os primeiros, em geral bilaterais, podendo, entretanto ser ainda unilaterais com múltiplos focos tumorais são considerados genéticos germinais e hereditários. Os unifocais, obrigatoriamente unilaterais, são ditos somáticos e espo-

rádicos⁽²⁾. É clássica sua cura das formas intra-oculares do RB pela enucleação⁽³⁾. O uso de radioterapia como forma terapêutica trouxe a possibilidade de tratamento com a conservação do globo ocular e com ela alguns efeitos indesejáveis em longo prazo, tais como as deformidades faciais pela atrofia dos tecidos moles perioculares e os tumores secundários radio-gênicos muito frequentes nos casos de etiologia germinal⁽³⁾. A quimioterapia só era utilizada para tumores avançados, que com o crescimento se estendiam pelo nervo óptico ou órbita, sistema nervoso central ou com metástases sistêmicas, denominados extra-oculares e era considerada ineficiente em lesões intra-oculares⁽³⁻⁴⁾. Nos anos 90 protocolos utilizando carboplatina sistêmica associada a outras drogas mostrou ação intra-ocular com redução de lesões tumorais e sua cicatrização quando concomitantemente submetidas a laser, evitando-se, dessa forma os efeitos mórbidos da radioterapia e da enucleação⁽⁵⁻⁷⁾. Este tratamento foi denominado quimiorredução “plus” laser.

OBJETIVO

Reportar os índices de conservação do globo ocular em olhos portadores de RB intra-ocular nos estádios de Reese-Ellsworth⁽³⁾ após tratamento com quimioterapia sistêmica com carboplatina associada terapia local com laser, complementados, quando necessário, com crioterapia por radioterapia na forma de feixe externo ou de placas de braquiterapia.

MÉTODOS

Estudo prospectivo não randomizado realizado no período de janeiro de 1995 a maio de 2000. Durante o referido período foram atendidos 188 pacientes portadores de RB. Em 62 havia área de retina saudável, em pelo menos 1 dos olhos, o que permitia pressupor a possibilidade de visão residual e ausência de comprometimento da papila óptica; estes foram considerados elegíveis para o tratamento. O diagnóstico de RB foi sugerido pelo aspecto da lesão à oftalmoscopia indireta sob narcose ambulatorial complementada por ultra-sonografia A e B e tomografia da órbita por computador. Para o estadiamento utilizou-se a classificação de Reese-Ellsworth descrita abaixo, subdividindo-se os grupos a e b apenas para o estágio V. Nos casos em que se procedeu à enucleação de um dos olhos previamente ao tratamento ou naqueles enucleados por falha de tratamento houve comprovação por anátomo-patológico. Todos os pacientes submeteram-se a avaliação sistêmica por pediatra oncologista e laboratorial com hemograma, líquido, testes de função renal e hepática e mielograma antes do início de tratamento. O tratamento consistiu da administração de quimioterapia sistêmica com carboplatina 200 mg/m², etoposíde 165 mg/m² em ciclos de 3 dias sendo que no 1^o dia se associou ainda a vincristina na dose de 1,5 mg/m² com o objetivo de redução das massas tumorais (quimiorredução). Cada ciclo era repetido a intervalos de 21 a 28 dias. Após 7 a 15

dias da administração da quimioterapia era realizada nova avaliação ocular por oftalmoscopia indireta sob narcose ambulatorial; nessa ocasião era realizada a hipertermia do tumor com Laser Diodo 810 nm de comprimento de onda e mira de 3 mm, na potência de 350 a 800 mWatts, com pulsos contínuos de 9.000 ms de duração e 50 ms de intervalo em sistema de oftalmoscopia indireta sob narcose ambulatorial (Iris Medical com “large spot delivery system”). Para cada lesão o laser incidiu em tantos pontos quanto necessários para cobrir toda superfície da lesão considerando-se a mira de 3 mm de diâmetro. Em cada ponto o tempo de exposição ao tratamento foi de 5 minutos. A crioterapia foi associada apenas em lesões muito periféricas onde não havia condições técnicas para tratamento a laser. A radioterapia foi indicada em todos os pacientes portadores de sementes vítreas ao diagnóstico (estádio Reese & Ellsworth Vb) ou naqueles com resposta parcial ao tratamento quimioterápico com finalidade de complementação do tratamento. Foi utilizada nas formas de feixe externo na dose de 3.900 cGy fracionados com acelerador nuclear ou em braquiterapia com placas radioativas de Cobalto-60 ou de Iodo 125 na dose de 4.000 cGy no ponto apical da lesão ou das sementes vítreas que se desejava tratar. A determinação do ponto de prescrição era feita por ultra-sonografia A e B. Os olhos que mostravam ao final dos tratamentos sinais de atividade tumoral, reconhecidos à oftalmoscopia pela presença de massas tumorais residuais vascularizadas e não calcificadas, crescimento contínuo das lesões, aumento em número e/ou tamanho das sementes vítreas, infiltração da câmara anterior ou de coróide foram removidos por enucleação.

RESULTADOS

Foram tratados 32 meninos e 30 meninas. A idade média ao diagnóstico foi de 16,9 meses (2,6 a 71,4 meses). O RB era

Classificação de Reese-Ellsworth para Retinoblastoma (Reese e Ellsworth 1963)

I	Muito favorável a) tumor solitário, menor do que 4 dp em tamanho, no equador ou posterior a ele b) múltiplos tumores, nenhum maior do que 4 dp em tamanho, todos até ou atrás do equador
II	Favorável a) lesão solitária de 4-10 dp em tamanho, até ou posterior ao equador b) múltiplos tumores, de 4-10 dp em tamanho, atrás do equador
III	Duvidoso a) qualquer lesão anterior ao equador b) tumores solitários maiores do que 10 dp atrás do equador
IV	Desfavorável a) múltiplos tumores, alguns maiores do que 10 dp b) qualquer lesão que se estenda anteriormente à ora serrata
V	Muito desfavorável a) tumores maciços envolvendo mais de metade da retina b) sedimentação vítrea

unilateral em 15 e bilateral em 47 pacientes. Foram tratados 107 olhos (em 2 pacientes um olho foi enucleado antes do início da quimioterapia). Em 5 pacientes (6,7%) obteve-se controle das lesões apenas com dois ciclos de quimioterapia; eram olhos em estágio I de Reese&Ellsworth; em dois deles não foi necessário sequer a associação de tratamento local a laser. Os 57 pacientes restantes (93,3%) receberam 4 ou mais ciclos de quimioterapia sistêmica (máximo 8), sendo o número médio 6 ciclos sempre seguidos de tratamento local a laser. Nas lesões de localização em periferia da retina utilizou-se a crioterapia como coadjuvante local.

Em 34 olhos foi necessário o uso de radioterapia indicada pela presença de atividade tumoral após 8 ciclos de quimioterapia e tratamentos locais. Em 17 olhos foi utilizado do feixe externo na dose de 3.900 cGy fracionados; irradiou-se um olho em 13 pacientes, todos portadores de tumores bilaterais e os 2 olhos em 2 pacientes. Obteve-se controle da atividade tumoral em 12 olhos. Nos demais, também em número de 17 olhos (16 pacientes) utilizou-se a braquiterapia. Em 11 utilizou-se placa de Cobalto 60, eram 10 casos bilaterais e a irradiação foi indicada em um olho apenas, e um caso unilateral; em 6 olhos de 5 pacientes utilizou-se placa de Iodo 125; eram 3 casos unilaterais e 2 bilaterais sendo que um deles teve os dois olhos submetidos à braquiterapia. Do total obteve-se a conservação de 11 olhos destes 10 eram portadores de tumores bilaterais; apenas 1 unilateral foi conservado. Neste utilizou-se o Iodo 125 como fonte radioativa. Todos os olhos onde não se obteve cicatrização total das lesões tumorais foram subseqüentemente enucleados.

O controle pediátrico não detectou nefro ou ototoxicidade às drogas nesta série de pacientes. O tempo médio de seguimento foi de 26,8 meses (5 a 60 meses). Não se observou doença metastática ou óbito pela doença considerando o tempo de seguimento relatado.

As tabelas I e II resumiam o número de olhos tratados segundo cada estágio de Reese-Ellsworth e o número de olhos conservados segundo a mesma classificação considerados os portadores de lesões nos dois olhos ou apenas em um.

Os percentuais de resultados positivos foram 90,9%; 88,8%; 100,0%; 37,5% e 25,9% respectivamente nos grupos I a V de Reese-Ellsworth para os tumores bilaterais e 100%; 33,3%, 33,3% e 0,0% nos grupos II a V de Reese-Ellsworth para os unilaterais, não houve olhos grupo I entre os unilaterais. Entre os estádios V, os resultados foram melhores nos casos onde não havia sementes vítreas. A média de olhos conservados foi apenas percentualmente maior entre os bilaterais, sem, entretanto, significado estatístico (48,9% x 26,6%; p= 0,10).

DISCUSSÃO

O RB, tumor ocular com incidência estimada em 1:14000 nascidos vivos, tinha, até o final dos anos 80, a enucleação como sua principal arma terapêutica, com índices de cura próximos aos 100% para os estádios intra-oculares⁽³⁾. Na últi-

ma década vários autores reportaram resultados que mostram a eficiência da quimioterapia sistêmica em reduzir o tamanho tumoral permitindo tratamentos oftalmológicos sobre o tumor, especialmente o laser e a crioterapia resultando em destruição da lesão e formação de uma cicatriz coriorretiniana atrófica, algumas vezes pontilhada por restos calcificados^(4-9,11-13).

A introdução, no arsenal da terapêutica médica, da carboplatina, um derivado da platina com ação intra-ocular permitiu que se modificasse o conceito de olho santuário ou seja, local de baixos índices de penetração de quimioterápicos. A ação da carboplatina nas massas tumorais do retinoblastoma intra-ocular é rápida e facilmente observável por oftalmoscopia. A carboplatina é administrada por via endovenosa, sendo, em geral bem tolerada, podendo, entretanto, determinar discrasias hematológicas, neurites, distúrbios gastro-intestinais, etc. enfim, quadros sistêmicos tóxicos indesejáveis o que exige, incondicionalmente, o concurso de um oncologista pediátrico. As observações da ação intra-ocular da carboplatina mostraram que seu uso isolado reduz as massas tumorais, com inativação parcial apenas e controle temporário da doença. Iniciou-se então o uso concomitante de tratamentos locais, em geral a laser, para completa destruição do tumor. O método foi denominado quimioterapia "plus" tratamentos locais a laser⁽⁵⁾. A redução das massas tumorais pelo quimioterápico, também chamada quimiorredução associada aos tratamentos locais é uma tentativa de aumentar os índices de conservação do globo ocular em portadores de retinoblastoma e de evitar o uso da radioterapia sabidamente determinante de deformidades faciais e de segundos tumores radioinduzidos, nestes pacientes.

Tabela 1. Relação de olhos tratados e conservados segundo o estágio de Reese-Ellsworth em RB bilateral

R & E	Olhos tratados	Olhos conservados
I	11	10 (90,9%)
II	9	8 (88,8%)
III	10	10 (100%)
IV	8	3 (37,5%)
V	54	14 (25,9%)
TOTAL	92	45 (48,9%)
Va	13	7 (53,8%)
Vb	41	14 (25,9%)

Tabela 2. Relação de olhos tratados e conservados segundo o estágio de Reese-Ellsworth em RB unilateral

R & E	Olhos tratados	Olhos conservados
I	0	0
II	2	2 (100%)
III	3	1 (33,3%)
IV	3	1 (33,3%)
V	7	0 (0,0%)
TOTAL	15	4 (26,6%)
Va	2	0 (0,0%)
Vb	5	0 (0,0%)

A associação da carboplatina à vincristina e etoposide foi escolhida com base em relatos da literatura⁽⁴⁻⁶⁾.

Iniciamos o protocolo de quimiorredução com carboplatina e tratamentos locais em 1995. Foi um aprendizado duro que exigiu observação direta das lesões por oftalmoscopia muito à miúdo, às vezes quinzenais. Após a administração de apenas 1 ciclo de quimioterapia a redução do volume tumoral é facilmente evidenciável à oftalmoscopia, trazendo aos médicos um sentimento entusiasmante. Procedíamos, então à hipertermia à laser, conforme protocolo⁽⁵⁾. Em dois olhos apenas, a redução foi tão significativa que não havia massa tumoral residual para aquecer. Prosseguíamos com os ciclos de quimioterapia objetivando a obtenção de um aspecto oftalmoscópico compatível com a ausência de sinais de atividade tumoral (cicatriz atrófica plana e avascular por vezes com restos calcificados). Foram necessários até 8 ciclos de quimioterapia em alguns casos. Em outros, a avaliação oftalmoscópica detectou a certo ponto ausência da resposta esperada, com evidência de crescimento tumoral novo ou recidivado, ou progressão de doença com aparecimento de sementes retinianas, sementes vítreas disseminadas, comprometimento de nervo óptico, invasão de câmara anterior ou ainda sinais de invasão coroidal. Em cada caso era avaliada a possibilidade de complementação terapêutica. Para as sementes retinianas utilizou-se a fotocoagulação a laser, para recidivas locais a indicação foi a braquiterapia, para as sementes vítreas disseminadas a radioterapia por feixe externo. O comprometimento do nervo óptico, a invasão de câmara anterior e a invasão coroidal foram indicações específicas de enucleação.

A nosso ver os índices de conservação de olhos, podem ser considerados bons, e são, sem dúvida, melhores que os reportados antes do advento da carboplatina⁽¹⁰⁾. Para os estádios I e II de Reese & Ellsworth foram superiores aos 90% tanto para os casos bilaterais quanto para os unilaterais, para um tempo de seguimento médio maior que 2 anos. No estádio III o resultado foi aparentemente melhor nos casos bilaterais, porém o número de casos unilaterais tratados é menor, o que não nos permite conclusão definitiva. Para os estádios IV e V, os índices de conservação de olhos são menores, tanto em bilaterais como em unilaterais, sugerindo uma vez mais melhor resposta nos casos bilaterais. Sabemos que os tumores bilaterais são todos de etiologia genética germinal (hereditários) e os unilaterais, em sua maioria esporádicos, resultantes de mutações retinianas apenas, ditos somáticos. Talvez realmente possam ter respostas diferentes à quimiorredução. Outro fato, que pode explicar os melhores índices de conservação em bilaterais Reese V é o fato de serem olhos portadores de sementes vítreas. Ficou bastante evidente que os resultados são piores nos grupos Vb, principalmente entre os bilaterais. O tratamento das sementes vítreas requer sempre radioterapia. Nossa conduta procura sempre evitar o uso dessa modalidade terapêutica tanto em bilaterais como em unilaterais por dois motivos: a radioterapia é indutora de segundos tumores nos casos de etiologia germinal e determina deformidades faciais irreparáveis. A nosso ver essas deformidades faciais são mais intensas e prejudiciais ao paciente que a própria prótese ocu-

lar determinada pela remoção do globo. Como os casos unilaterais tem garantido a visão através do olho contralateral normal, a opção pela enucleação precedeu o uso da radioterapia. Nos bilaterais a manutenção de alguma visão sobrepujou à estética facial e a radioterapia passou a ser alternativa terapêutica importante. Conservamos mais de 25% dos olhos irradiados, o que nos parece um resgate importante a considerar-se que a enucleação é a única alternativa terapêutica possível nestes casos. No total de bilaterais estágio V tratados tivemos 48,9% de conservação de olhos. Todos estes olhos teriam indicação específica de enucleação antes do advento da quimiorredução. O tratamento do RB por quimiorredução exige a formação de equipe multidisciplinar com oftalmologista, oncologista pediatra e radioterapeuta harmonizados para a execução de cada procedimento em tempo adequado. A carboplatina é a primeira droga com ação antitumoral intra-ocular e a experiência em seu manuseio, ação e complicações intra-oculares e sistêmicas, foi para nós um novo aprendizado dentro da oftalmologia que, a nosso ver, trouxe benefício aos pacientes e evolução no conhecimento médico. Apesar de termos obtido maior conservação de olhos com a quimiorredução, o diagnóstico precoce não pode ser negligenciado, pois foram evidentes os bons resultados nos estádios I a III de Reese&Ellsworth. Em relação aos unilaterais estágio V, a nosso ver a enucleação permanece a primeira alternativa terapêutica discutindo-se a real validade da exposição sistêmica aos efeitos das drogas quimioterápicas e resultados de conservação de olhos ainda pobres. Embora estejamos relatando a não observância de efeitos colaterais tóxicos indesejáveis nesta série de casos, reafirmamos que o controle clínico por oncologista pediátrico foi sempre atenção prioritária.

ABSTRACT

Purpose: To report the results of conservation of the ocular globe after treatment with carboplatin and laser; with or without the use of other forms of local treatment or radiotherapy, if necessary. **Methods:** All eyes, initially untreated, were evaluated using indirect ophthalmology under inhalation anesthesia in an outpatient clinic treatment setting. They were categorized according to the Reese-Ellsworth system; thereafter, the patients were evaluated clinically by a pediatric oncologist. The patients received the first cycle of chemotherapy consisting of intravenous carboplatin 200 mg/m², vincristine 1.5 mg/m² and etoposide 150 mg/m², for three days. This was followed by other cycles with intervals of between 21 and 28 days. From 7 to 15 days after the end of the chemotherapy cycle, another indirect ophthalmology under inhalation anesthesia was performed, with documentation of the findings and laser hyperthermia application, using a Diode laser, 810 nm, continuous pulse with a large spot size. The procedure (chemotherapy and laser) was repeated until complete cicatrization of all lesions was observed, or until the need for another treatment modality such as radiotherapy or enuclea-

tion became apparent. Follow-up examinations every two months during the first year and three months thereafter were done for review and for treatment of recurrent or new lesions. Pediatric oncology follow-up was also done throughout the entire initial assessment and follow-up period. **Results:** We treated a total of 62 patients with retinoblastoma, of whom 32 were male and 30 female. Fifteen were unilateral and 47 were bilateral with a total of 107 eyes. The mean age was 16.9 months (2.6 - 71.4). In 5 patients we administered 4 cycles of chemotherapy; but in most cases we found it necessary to use between 4 - 8 chemotherapy cycles. In 34 eyes we could not avoid the use of radiotherapy. The mean follow-up time was 26.8 months (5 - 60). In the bilateral cases, we were able to conserve the globe as follows (Reese & Ellsworth): I 10/11 (90.9%); II 8/9 (88.8%); III 10/10 (100.0%); IV 3/8 (37.5%); V 14/54 (25.9%). Considering all those bilateral cases we reached conservation of 48.9% of the treated eyes. In the unilateral group, we were able to conserve the globe as follows: I 0/0 (0%); II 2/2 (100%); III 1/3 (33.3%); IV 1/3 (33.3%); V 0/0 (0%). Considering the total we conserved 26.6% of the unilateral cases. There was no case of nephrotoxicity or ototoxicity among our patients.

Keywords: Retinoblastoma/drug therapy; Retinal neoplasms/drug therapy; Carboplatin/therapeutic use; Antineoplastic combined chemotherapy protocols/therapeutic use; Eye enucleation; Prospective studies; Child; Male; Female

REFERÊNCIAS

1. Devesa SS. The incidence of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1975;80:263-5.
2. Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1989;10:179-84.
3. Shields JA, Augsburger JJ. Current approaches to diagnosis and management of retinoblastoma. *Surv Ophthalmol* 1981;25:347-72.
4. White L. Chemotherapy in retinoblastoma: Current status and future directions. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:189-201.
5. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF 3rd, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1348-56.
6. Shields CL, Shields JA, Needle M, de Potter P, Kheterpal S, Hamada A, et al. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997;104:2101-11.
7. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, Meadows AT, Gross N, Cater J, Needle M. The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth group V retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1613-7.
8. Erwenne CM. Os métodos de tratamento e as rotinas em tumores intra-oculares. *Arq Bras Oftalmol* 1998;61:602-7.
9. Greenwald ML, Strauss LC. Treatment of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy. *Ophthalmology* 1996;103:1989-97.
10. Erwenne CM, Pacheco JCG. Retinoblastoma: tratamento conservador x estadió da lesão. *Arq Bras Oftalmol* 1989;52:38-9.
11. Chan HS, DeBoer G, Thiessen JJ, Budning A, Kingston JE, O'Brien JM, et al. Combining cyclosporin with chemotherapy controls intraocular retinoblastoma without requiring radiation. *Clin Cancer Res* 1996;2:1499-508.
12. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, Bunin GR, Meadows AT. Chemoreduction and local therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:12-7.
13. Desjardins L, Levy C, Lumbroso L, Schlienger P, Validire P, A___ B, Bours D, Zucker J. Current treatment of retinoblastoma. *J Fr Ophthalmol* 2000; 23:475-81.

XIV Congresso Norte-Nordeste de Oftalmologia

30 de junho a 3 de julho de 2004

Teresina - PI

INFORMAÇÕES: Tel./Fax: (86) 223-9444

E-mail: oftalmologia.nortenordeste.2004@bol.com.br