

## Segundo Tumor em Pacientes Portadores de Retinoblastoma

LUIZ FERNANDO LOPES<sup>1,5</sup>, CÉLIA B. GIANOTTI ANTONELI<sup>2</sup>, FLÁVIO AUGUSTO LUISI<sup>3</sup>,  
ALOIS BIANCHI<sup>4</sup>

Hospital A.C. Camargo — São Paulo, SP

### Resumo

*Os autores apresentam três casos de pacientes portadores de retinoblastoma, tratados com químico e radioterapia, que desenvolveram segunda neoplasia 4, 10 e 13 anos após o primeiro diagnóstico.*

*Discutem-se efeitos carcinogênicos da terapêutica antineoplásica (rádio e quimioterapia), e a susceptibilidade genética de mutação que leva os portadores de uma determinada neoplasia a desenvolverem uma segunda (cuja etiologia encontra-se em investigação).*

*Com base em revisão da literatura e na experiência pessoal, podemos dizer que há evidência clara de que os portadores de retinoblastoma bilateral têm maior probabilidade de manifestar segundo tumor.*

*Nos três casos analisados os tumores secundários foram osteossarcoma em dois casos, e fibrossarcoma em um caso e todos eram portadores de retinoblastoma bilateral.*

*No intuito de alertar para esse fato, propõe-se uma menor exposição dos pacientes portadores de retinoblastoma bilateral a tratamentos potencialmente agressivos. O acompanhamento dos pacientes deve ser longo, uma vez que os segundos tumores podem ocorrer vários anos após o término do tratamento da primeira neoplasia.*

**Unitermos:** segundo tumor pós-retinoblastoma

### Introdução

O retinoblastoma é o tumor maligno intra-ocular mais freqüente na infância<sup>1,2</sup>. É uma neoplasia rara, correspondendo a menos de 5% no grupo pediátrico, numa taxa de incidência que varia de 1:34.000 a 1:15.000 nascidos vivos<sup>3</sup>. Outros autores mencionam uma estimativa de incidência de 11:1.000.000 de crianças menores de cinco anos de idade<sup>2</sup>. Quanto à idade do diagnóstico varia de dois meses a 10 anos e 87% de todos os pacientes têm menos de 24 meses<sup>4</sup>.

O retinoblastoma é mais freqüentemente unilateral. Em média, 30% dos casos são bilaterais<sup>5,6</sup>.

### Segundo tumor não ocular

A associação entre retinoblastoma e o subsequente desenvolvimento de um segundo tumor é conhecida há mais de cinquenta anos<sup>7</sup>.

A incidência de um segundo tumor não ocular quando se consideram apenas pacientes portadoras de retinoblastoma bilateral é de 3 a 14%<sup>3</sup>. Existe maior possibilidade do segundo tumor ser sarcoma osteogênico nessas crianças por serem portadoras de uma mutação germinativa. Essa correlação não é verificada na

maioria dos sobreviventes portadores de retinoblastoma unilateral<sup>3</sup>.

### Resumo dos casos

#### Caso n.º 1

GMM, masculino, nascido em 20/4/80 em MS. Pai portador de retinoblastoma unilateral, único irmão foi a óbito por ser portador de retinoblastoma bilateral e metastático quando tinha cinco meses de idade.

O paciente apresentou retinoblastoma bilateral diagnosticado aos 11 meses de idade. Foi enucleado o olho esquerdo, recebeu quimioterapia com três drogas (ciclofosfamida, vincristina e adriplastina) por 12 meses e 50cGy em região temporal direita e esquerda. Foi submetido a fotocoagulação no olho direito com remissão do tumor. Quatro anos após o término do tratamento, apresentou perda da visão direita, cefaléia e epistaxe. A tomografia computadorizada evidenciou massa em asa de esfenóide esquerdo (Figura 1). A biópsia revelou tratar-se de sarcoma osteogênico.

#### Caso n.º 2

ODZ, masculino, nascido em 14/7/72 em São Paulo. Diagnosticado retinoblastoma bilateral aos 27 me-

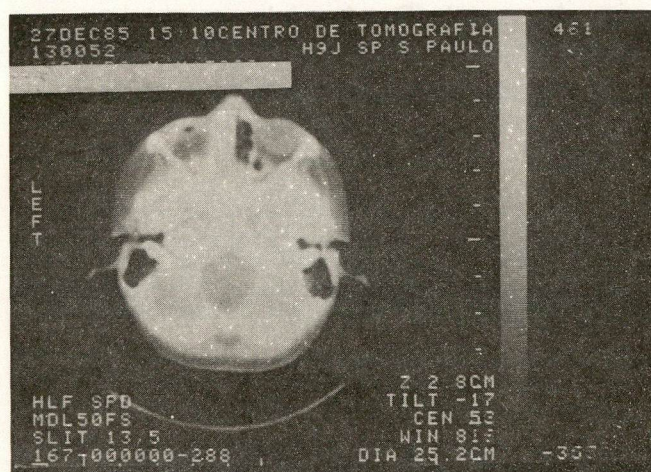


Figura 1

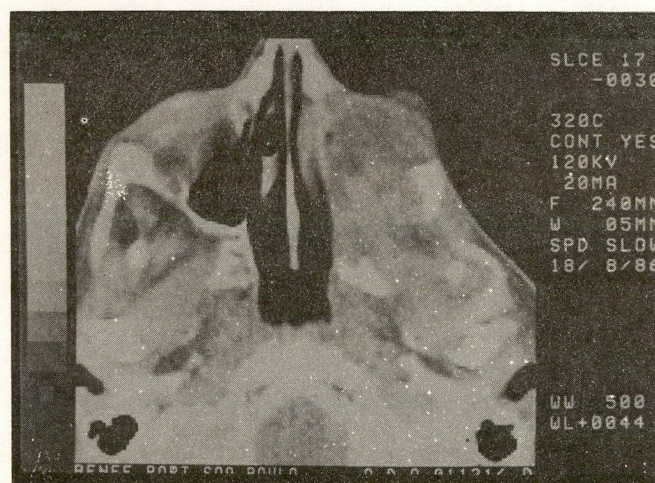


Figura 2

ses de idade. Fez enucleação do olho esquerdo e radioterapia 50cGy em região temporal direita e esquerda e quimioterapia com três drogas. Houve regressão do tumor da retina direita. Dez anos após o término do tratamento, apresentou abaulamento peri-orbitário à direita; tomografia computadorizada mostrou tratar-se de processo expansivo de ramo maxilar e orbitário direito (Figura 2). Realizada biópsia, cujo exame anatomopatológico revelou fibrossarcoma.

### Caso n.º 3

CLC, feminino, nascida em 1/2/69 em São Paulo. Aos 19 meses de vida foi diagnosticado retinoblastoma bilateral. Após enucleação bilateral, recebeu 50cGy e quimioterapia com três drogas. Após 13 anos apresentou abaulamento da região malar direita e a tomografia computadorizada mostrou processo expansivo do seio maxilar à direita, com extensão para órbita. Realizada biópsia, cujo exame anatomopatológico revelou sarcoma osteogênico.

## Discussão

Entre os diversos efeitos da terapêutica antineoplásica, talvez o mais temível seja o potencial carcinogênico do tratamento em si. Tanto a radioterapia quanto a quimioterapia estão relacionadas ao desenvolvimento tardio de segunda neoplasia em sobreviventes a longo prazo, portadores dos mais diversos tipos de tumores malignos.

A etiologia da segunda neoplasia não está claramente definida. Alguns fatores parecem influenciar o desenvolvimento desses tumores: a modalidade e a intensidade do tratamento, a história natural da neoplasia primária e a carga genética potencial do paciente<sup>8</sup>

Existe uma chance de 11% dos sobreviventes portadores de retinoblastoma bilateral desenvolverem no campo de radiação ou fora deste, uma neoplasia maligna vários anos após o tratamento da patologia primária<sup>2</sup>.

A ocorrência de segundo tumor maligno em pacientes tratados com sucesso para retinoblastoma foi primariamente reportada por Reese e cols., que descreveram dois casos de sarcoma em área irradiada.

A radioterapia é reconhecida como um potente oncogen e tem sido ligada ao desenvolvimento de neoplasias malignas primárias e secundárias.

No estudo de 20 anos em sobreviventes com câncer na infância com longa evolução. Li calculou risco cumulativo para segunda neoplasia maligna seguida de radiação terapêutica em 17%<sup>9</sup>. Outros investigadores relatam 5 a 10% de incidência em 10 anos. A incidência de segundo tumor é de 7% quando se consideram somente pacientes com retinoblastoma bilateral com período médio de latência de 13 anos.

Na extensa série de Abransom e cols., os segundos tumores malignos, em casos não irradiados de retinoblastoma bilateral, tiveram uma incidência de 14% (igual à de pacientes não irradiados)<sup>5</sup>.

O "Late Effects Study Group" registrou 200 indivíduos com segunda neoplasia maligna. Esses tumores foram classificados de acordo com a etiologia presuntiva (susceptibilidade genética e associação com radioterapia). Conclui-se que aproximadamente 50% das segundas neoplasias malignas podem ser causadas exclusivamente por radioterapia. Das 200 crianças que desenvolveram segunda neoplasia, 35 eram portadoras de retinoblastoma como primeiro tumor. Existe uma associação similar em pacientes portadores de retinoblastoma que desenvolvem sarcoma osteogênico como segunda neoplasia preferencial, independentemente de terem recebido ou não radioterapia (16 pacientes desenvolveram segunda neoplasia: 11 em osso irradiado e 5 não)<sup>10</sup>.

Segundo Nuutinem, o segundo tumor maligno mais comum é o osteossarcoma da região orbitária, e geral-

mente se atribui à irradiação induzida<sup>6</sup>.

Em 17% dos pacientes um novo tumor se desenvolve fora do campo de irradiação. Desta forma, acredita-se que o *clonus* de retinoblastoma está também relacionado à iniciação de outros tumores, particularmente osteossarcoma em ossos longos<sup>8</sup>.

O sarcoma osteogênico de fêmur ocorre com uma frequência 500 vezes maior em pacientes com retinoblastoma bilateral do que na população geral, com período de latência de 10 a 11 anos dentro ou fora do campo de radioterapia<sup>7</sup>.

Os três casos acima descritos receberam radioterapia e quimioterapia para tratamento da primeira neoplasia, tendo o segundo tumor aparecido no campo irradiado 4, 10 e 13 anos após o término de tratamento do primeiro tumor.

### Conclusão

O retinoblastoma bilateral é considerado como sendo originário de uma mutação germinativa. A tendência do desenvolvimento de segundo tumor pode estar associada a essa mutação, e não necessariamente ao efeito radioterápico<sup>5,6</sup>. É possível que a radioterapia acelere a taxa de mutação<sup>6</sup>.

A carcinogênese é um dos muitos efeitos injuriantes, agudos ou crônicos do tratamento da criança com câncer. O tratamento de escolha deve ser aquele regime com o máximo de curabilidade e a mais baixa incidência de efeitos indesejáveis<sup>2</sup>.

Desde que a mortalidade por retinoblastoma por si só é de 8% e a mortalidade devido a esses segundos tumores é ainda alta, muitos pacientes com retinoblastoma agora morrem por metástases de seu segundo tumor<sup>7</sup>.

Segundo Lanskowsky, somente 50% das crianças sobrevivem a sua segunda neoplasia maligna<sup>10</sup>.

Em crianças portadoras de retinoblastoma bilateral com estágio inicial de doença, não existe, na grande maioria das vezes, necessidade do uso de agentes quí-

mio, ou radioterápicos. Muitas vezes esses tumores são curáveis com procedimentos conservadores, ou somente cirurgia, minimizando os efeitos indesejáveis da quimio ou radioterapia, e com isso, oferecendo menor chance do aparecimento da segunda neoplasia quando esta estiver relacionada a estes tratamentos.

### Summary

*The authors discuss the carcinogenetic effect after treatment with radio and chemotherapy in patients with cancer. They report three cases in children with development of second tumor 4, 10 and 13 years later.*

*According with literature, the authors believe that patients with bilateral retinoblastoma have more probability of developing second tumor in the irradiated bone elsewhere.*

**Uniterms:** *second tumors post-retinoblastoma*

### Referências Bibliográficas

1. Howarth C et al. — Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma: results of a prospective study. *Cancer*, 1980; 45: 851-858.
2. Jaffe N & Dynebt PG — Retinoblastoma. In Lanskowsky P — *Pediatric Oncology: a treatise for the clinician*. New York, McGraw-Hill, 1983, pág. 355.
3. Donaldson SS — Retinoblastoma. In: Levine AS — *Cancer in the young*, Paris, Manon, 1982, pág. 693.
4. Freeman CR et al. — Retinoblastoma: the case of radiotherapy and for adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 1980; 46: 1913-1918.
5. Abramson DH et al — Second tumors in non irradiated bilateral retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*, 1979; 87: 624-627.
6. Nuutinen J, Karja J, Sainio P — Epithelial second malignant tumors in retinoblastoma survivors: a review and report of a case. *Acta Ophthalmol*, 1982; 60: 133-140.
7. Abramson DH — Retinoblastoma: diagnosis and management. *Ca-A Cancer J Clin*, 1982; 32: 130-140.
8. Oliff A & Levine AS — Late effects of antineoplastic therapy. In: Levine AS — *Cancer in the young*, Paris, Manon, 1982, p. 734.
9. Li FP, Canady JR and Jaffe N — Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer*, 1975; 35: 1230-1235.
10. Karayalcin G — Late Effects of Cancer Treatment in: *Pediatric Oncology*, Lanskowsky P, MacGraw-Hill Book Company, 1983, pág. 477-495.
11. Pendergrass TW & Davis S — Retinoblastoma. *Ca-A Cancer J Clin*, 1983; 33: 317-18.
12. Shudnia H et al — Treatment results of retinoblastoma at Indiana University hospitals. *Cancer*, 1977; 40: 2917-2922.