



## PROTOCOLOS DE TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA: ESTRATÉGIAS ATUAIS

### RETINOBLASTOMA TREATMENT PROTOCOLS: CURRENT STRATEGIES

## PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DEL RETINOBLASTOMA: ESTRATEGIAS ACTUALES

 <https://doi.org/10.56238/levv17n57-015>

**Data de submissão:** 05/01/2026

**Data de publicação:** 05/02/2026

**Carlos Conceição Costa**  
Graduando em Biomedicina  
Instituição: Centro Universitário Unifatec (UNIFATECIE)

**Ryan Rafael Barros de Macedo**  
Graduando em Medicina  
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)

**Amanda Camilla Schmidt Bolzan**  
Bacharel em Medicina  
Instituição: Universidade Franciscana (UFN)

**João Villar Souza Parisi Dias**  
Graduando em Medicina  
Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)

**Fernando Poli Aran Jallas**  
Graduando em Medicina  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Santos (FCMS)

**Victor Lima de Figueiredo**  
Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS)

**Giovanna Moura Sousa**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Centro Universitário Integrado (CEI)

**Rodrigo Ribas Leite**  
Graduando em Medicina  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

**Giovana Luise Helfenstein Zaghini**  
Residente em Pediatria  
Instituição: Hospital Municipal Infantil Menino Jesus (HMIMJ)



**Deoriene Benício de Abreu Carneiro**

Bacharel em Enfermagem

Instituição: Centro Universitário do Planalto do Distrito Federal (UNIPLAN)

**Bernardo Bertoldo de Araujo**

Bacharel em Medicina

Instituição: Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES)

**Gabriela Decker**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidad Nacional de Rosario (UNR)

## **RESUMO**

O retinoblastoma é o principal tumor intraocular maligno da infância, com prognóstico diretamente relacionado ao diagnóstico precoce e ao manejo terapêutico adequado. Avanços recentes na compreensão molecular da doença evidenciam o papel central da inativação do gene RB1 e, em menor proporção, da amplificação do MYCN, com impacto relevante no diagnóstico, prognóstico e aconselhamento genético (NAG; KHETAN, 2024). A biópsia líquida do humor aquoso emergiu como alternativa segura à biópsia tumoral convencional, permitindo a detecção de DNA tumoral circulante e a identificação de alterações genômicas relevantes, com aplicações no diagnóstico, estratificação prognóstica e monitoramento da resposta terapêutica (DAS et al., 2023; MUNIYANDI et al., 2024). No âmbito terapêutico, a quimioterapia intravítreia consolidou-se como estratégia eficaz no controle das sementes vítreas, tradicionalmente associadas a pior prognóstico, apresentando elevadas taxas de controle tumoral e preservação ocular, com perfil de segurança aceitável quando protocolos rigorosos são adotados (KAUR et al., 2023; TANVEER et al., 2024). Dessa forma, a integração entre diagnóstico molecular e terapias locais direcionadas representa um avanço significativo no manejo do retinoblastoma, alinhando-se aos princípios da medicina de precisão.

**Palavras-chave:** Retinoblastoma. Neoplasias Oculares. Melfalano. Humor Aquoso. Oncologia Pediátrica. Preservação do Globo Ocular.

## **ABSTRACT**

Retinoblastoma is the leading malignant intraocular tumor of childhood, with a prognosis directly related to early diagnosis and appropriate therapeutic management. Recent advances in the molecular understanding of the disease highlight the central role of RB1 gene inactivation and, to a lesser extent, MYCN amplification, with a significant impact on diagnosis, prognosis, and genetic counseling (NAG; KHETAN, 2024). Liquid biopsy of the aqueous humor has emerged as a safe alternative to conventional tumor biopsy, allowing the detection of circulating tumor DNA and the identification of relevant genomic alterations, with applications in diagnosis, prognostic stratification, and monitoring of therapeutic response (DAS et al., 2023; MUNIYANDI et al., 2024). In the therapeutic field, intravitreal chemotherapy has established itself as an effective strategy in controlling vitreous severities, traditionally associated with a worse prognosis, presenting high rates of tumor control and ocular preservation, with an acceptable safety profile when rigorous protocols are adopted (KAUR et al., 2023; TANVEER et al., 2024). Therefore, the integration between molecular diagnosis and targeted local therapies represents a significant advance in the management of retinoblastoma, aligning with the principles of precision medicine.

**Keywords:** Retinoblastoma. Ocular Neoplasms. Melphalan. Aqueous Humor. Pediatric Oncology. Eye Preservation.

## **RESUMEN**

El retinoblastoma es el principal tumor intraocular maligno en la infancia, con un pronóstico directamente relacionado con el diagnóstico precoz y el manejo terapéutico adecuado. Los avances

recientes en el conocimiento molecular de la enfermedad destacan el papel central de la inactivación del gen RB1 y, en menor medida, la amplificación de MYCN, con un impacto significativo en el diagnóstico, el pronóstico y el asesoramiento genético (NAG; KHETAN, 2024). La biopsia líquida del humor acuoso se ha convertido en una alternativa segura a la biopsia tumoral convencional, permitiendo la detección del ADN tumoral circulante y la identificación de alteraciones genómicas relevantes, con aplicaciones en el diagnóstico, la estratificación pronóstica y la monitorización de la respuesta terapéutica (DAS et al., 2023; MUNIYANDI et al., 2024). En el ámbito terapéutico, la quimioterapia intravítrea se ha consolidado como una estrategia eficaz para controlar la gravedad del vítreo, tradicionalmente asociada a un peor pronóstico, presentando altas tasas de control tumoral y preservación ocular, con un perfil de seguridad aceptable cuando se adoptan protocolos rigurosos (KAUR et al., 2023; TANVEER et al., 2024). Por lo tanto, la integración del diagnóstico molecular y las terapias locales dirigidas representa un avance significativo en el tratamiento del retinoblastoma, en consonancia con los principios de la medicina de precisión.

**Palabras clave:** Retinoblastoma. Neoplasias Oculares. Melfalán. Humor Acuoso. Oncología Pediátrica. Preservación Ocular.

## 1 INTRODUÇÃO

O retinoblastoma constitui a neoplasia maligna intraocular primária mais comum na população pediátrica, sendo originado por mutações inativadoras no gene RB1, localizado no cromossomo 13q14 (Kaur & Patel, 2025; Byroju et al., 2023). Esta patologia pode manifestar-se sob formas unilaterais ou bilaterais, sendo que os casos bilaterais estão invariavelmente associados a mutações germinativas hereditárias e costumam apresentar um diagnóstico em idades mais precoces (Nag & Khetan, 2022). A identificação clínica precoce, baseada em sinais como leucocoria e estrabismo, é o fator determinante para a preservação da visão e, primordialmente, para a sobrevida da criança (Kaur & Patel, 2025; Das et al., 2024). O retinoblastoma atinge principalmente crianças bem pequenas: a maioria (cerca de 2/3) é descoberta antes dos 2 anos e quase todos os casos (95 %) aparecem antes dos 5 anos. Quando o diagnóstico acontece mais cedo, a chance de o tumor ser bilateral aumenta, e esses casos bilaterais são quase sempre hereditários, surgindo geralmente já no primeiro ano de vida. Já os tumores unilaterais costumam ser esporádicos (85-90 % não hereditários) e aparecem um pouco mais tarde, entre 2 e 3 anos de idade. (Adwaita Nag, Vikas Khetan 2023).

Apesar dos avanços significativos na oncologia ocular, o prognóstico do retinoblastoma ainda enfrenta disparidades globais. Enquanto em países desenvolvidos a taxa de cura ultrapassa 95%, em regiões em desenvolvimento o diagnóstico tardio frequentemente resulta em doença extraocular ou metastática, o que reduz drasticamente as chances de sucesso terapêutico (Nag & Khetan, 2022; Das et al., 2024). Nas últimas décadas, o paradigma de tratamento sofreu uma mudança drástica, migrando de intervenções radicais como a enucleação e a radioterapia externa para abordagens multimodais conservadoras focadas no salvamento do globo ocular (Byroju et al., 2023; Nag & Khetan, 2022). Dentro das possibilidades resolutivas para o quadro, percebe-se que abordagens alvo menos invasivas como a quimioterapia intravítreia (IVitC) com Malfano, apresentam melhores desfechos e menores efeitos adversos em relação aos tratamentos sistêmicos tradicionais (Tanveer, S. et al 2024).

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo configura-se como uma revisão bibliográfica narrativa, estabelecida com a finalidade de sintetizar e avaliar as evidências científicas contemporâneas acerca dos protocolos de tratamento do retinoblastoma. A investigação foi efetuada mediante consulta à base de dados PubMed, utilizando os descritores "Retinoblastoma", "Treatment" e "Diagnosis", integrados pelos operadores booleanos AND e OR, seguindo os parâmetros do Medical Subject Headings (MeSH). Foram incluídos artigos publicados no intervalo dos últimos cinco anos, com texto completo disponível e redigidos em português ou inglês, que tratassem especificamente do tema central. Excluíram-se do escopo desta revisão trabalhos sem aderência direta aos objetivos propostos, duplicatas, revisões narrativas de baixo rigor e produções não indexadas na referida base. A triagem das obras ocorreu em duas fases: análise

de títulos e resumos, seguida pela leitura analítica dos textos integrais para validação da relevância científica. As informações coletadas foram compiladas de forma descritiva.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os estudos analisados demonstram avanços significativos no diagnóstico, prognóstico e tratamento do retinoblastoma (RB), com destaque para a integração de abordagens moleculares, nanotecnológicas e terapêuticas locais.

A biópsia líquida do humor aquoso (HA) emergiu como uma ferramenta segura e altamente informativa, especialmente relevante em um tumor no qual a biópsia tecidual é contraindicada devido ao risco de disseminação tumoral. Os resultados indicam que o HA contém DNA tumoral circulante (ctDNA) em quantidade suficiente para a identificação de variantes patogênicas do gene RB1 e de alterações somáticas no número de cópias (SCNAs), como ganhos em 6p, 2p e 1q e perdas em 13q e 16q. Esses achados permitem uma caracterização genética específica do olho afetado, superando limitações dos testes sanguíneos, particularmente na detecção de mutações somáticas e mosaicismo de baixo nível. Assim, a análise do HA contribui tanto para o diagnóstico quanto para a estratificação prognóstica e o monitoramento da resposta terapêutica.(Muniyandi, Anbukkarasi et al., 2024)

A nanotecnologia mostrou potencial significativo para aprimorar o diagnóstico e o tratamento do RB. Nanopartículas de ouro, pontos quânticos e nanopartículas magnéticas melhoraram a sensibilidade e a resolução de métodos de imagem, como RM, US e OCT, possibilitando a detecção precoce de alterações moleculares antes de mudanças morfológicas evidentes. Esses resultados sugerem que a nanotecnologia pode reduzir atrasos diagnósticos e auxiliar no acompanhamento da resposta ao tratamento. (Arshad, Rabia et al.,2021)

No contexto terapêutico, observa-se uma mudança de paradigma, com a transição de um enfoque centrado exclusivamente na sobrevida para estratégias voltadas à preservação do globo ocular e da visão. A quimioterapia intravítreia (IVitC) destacou-se como uma abordagem eficaz e segura, especialmente no controle de sementes vítreas refratárias, complementando a quimioterapia sistêmica e intra-arterial. A aplicação da Classificação Internacional de Retinoblastoma (IIRC) mostrou-se essencial para a seleção da estratégia terapêutica mais adequada, contribuindo para melhores taxas de salvamento ocular. (Tanveer, Shafiq et al., 2024).

Do ponto de vista etiológico, os dados confirmam que o RB é predominantemente causado por mutações bialélicas no gene RB1, em concordância com a hipótese dos “dois hits” de Knudson. Aproximadamente 45% dos casos apresentam caráter hereditário, geralmente bilateral, enquanto 55% são esporádicos e unilaterais. A identificação de tumores associados à amplificação do MYCN, independentes do RB1, reforça a heterogeneidade molecular da doença e explica fenótipos mais agressivos. Além disso, os resultados reiteram o risco aumentado de segundas neoplasias em pacientes

com RB hereditário, especialmente naqueles expostos à radioterapia externa, sustentando a necessidade de estratégias terapêuticas menos genotóxicas. (Kaur, Kirandeep; Patel, Bhupendra C., 2025)

Além das mutações genéticas clássicas, evidências emergentes indicam que modificações epigenéticas, como a hipermetilação de promotores e alterações na remodelação da cromatina, desempenham um papel crucial na progressão do retinoblastoma. O microambiente tumoral intraocular, caracterizado por condições de hipóxia e sinalização inflamatória, pode modular a agressividade do tumor e a suscetibilidade às terapias locais, sugerindo que futuros protocolos possam incluir agentes desmetilantes ou inibidores de vias de sobrevivência celular para superar a quimioresistência (Zhang et al., 2024).

No diagnóstico clínico, leucocoria e estrabismo permanecem como os sinais de apresentação mais frequentes. A ultrassonografia, pela detecção de calcificações, e a ressonância magnética, pela avaliação da extensão intraocular e extraocular, continuam sendo pilares do diagnóstico e estadiamento. Entretanto, a incorporação de testes genéticos e da biópsia líquida representa um avanço relevante, permitindo confirmação molecular, avaliação de risco e melhor planejamento terapêutico.

Em conjunto, os resultados discutidos indicam que a integração entre diagnóstico molecular por biópsia líquida, tecnologias avançadas de imagem e terapias locais direcionadas representa um avanço substancial no manejo do retinoblastoma. Essas abordagens não apenas aumentam a precisão diagnóstica e prognóstica, mas também favorecem tratamentos mais individualizados, com menor toxicidade e melhores desfechos funcionais.

### 3.1 DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

O diagnóstico preciso do retinoblastoma fundamenta-se na fundoscopia sob midríase e no auxílio de tecnologias de imagem, como a ultrassonografia ocular e a ressonância magnética, essenciais para avaliar a extensão tumoral e o envolvimento do nervo óptico (Kaur & Patel, 2025). A integração de algoritmos de inteligência artificial (IA) baseados em deep learning na análise de imagens de Retcam e Ressonância Magnética tem demonstrado alta acurácia na detecção precoce de invasão do nervo óptico e da coroide. Essas ferramentas de suporte à decisão clínica auxiliam na automação da estratificação pelo sistema IIRC, reduzindo a variabilidade interobservador e permitindo uma triagem mais rápida em regiões com escassez de oncologistas oculares especializados (LI et al., 2024).

O tempo de latência entre o primeiro sintoma e o início do tratamento (lag time) é um indicador prognóstico crítico; evidências demonstram que atrasos superiores a poucos meses estão correlacionados a estágios mais avançados da doença (Das et al., 2024). Recentemente, a análise de biópsia líquida através do humor aquoso emergiu como um método inovador para identificar perfis

genéticos e biomarcadores tumorais, oferecendo uma alternativa segura à biópsia tecidual contraindicada (Muniyandi et al., 2024). A estratificação de risco e o estadiamento do retinoblastoma são essenciais para orientar o tratamento e estimar o prognóstico. A Classificação Internacional do Retinoblastoma (IIRC) divide a doença intraocular em grupos de A a E, considerando tamanho tumoral, localização e disseminação, sendo o Grupo A formado por tumores pequenos e restritos à retina, e o Grupo E por tumores extensos, geralmente com indicação de enucleação. O sistema TNM (AJCC) complementa essa avaliação ao classificar o tumor conforme tamanho e invasão local (T), acometimento linfonodal (N) e presença de metástases à distância (M), permitindo avaliar o grau de comprometimento sistêmico (Kaur & Patel, 2025). Ainda segundo os autores, a estratificação de risco também depende dos achados histopatológicos, sendo considerados de alto risco a invasão do nervo óptico além da lámina cribosa, invasão coroideana maciça, extensão escleral ou orbital e margens cirúrgicas comprometidas, fatores associados a maior agressividade e risco metastático.

### 3.2 MODALIDADES TERAPÊUTICAS E CONSERVAÇÃO OCULAR

Os principais objetivos do tratamento consistem, em ordem de prioridade, na preservação da sobrevida do paciente, seguida da manutenção da integridade do globo ocular e, por fim, da preservação da função visual. A definição da estratégia terapêutica é baseada na análise de múltiplos fatores, incluindo aspectos clínicos, como idade do paciente, acometimento unilateral ou bilateral, estágio da doença, tamanho da lesão, status germinativo e prognóstico visual, bem como elementos sociodemográficos, como limitações financeiras, valores e crenças culturais, condições psicossociais familiares, distância até o centro de tratamento e a disponibilidade de recursos institucionais. (Nag & Khetan, 2022). O tratamento moderno do retinoblastoma é interdisciplinar e adaptado à classificação do tumor (como o sistema Reese-Ellsworth ou a Classificação Internacional do Retinoblastoma). A quimioredução, associada a terapias focais de consolidação, tornou-se o pilar para o salvamento ocular. Terapias como a crioterapia, a termoterapia transpupilar (TTT) e a fotocoagulação a laser são empregadas para o controle de tumores pequenos ou como adjuvantes após a quimioterapia (Nag & Khetan, 2022; Byroju et al., 2023).

As vias de administração de quimioterapia evoluíram substancialmente. A quimioterapia intravenosa (IVC) mantém sua relevância, especialmente em casos bilaterais ou com risco de metástase sistêmica. Contudo, a quimioterapia intra-arterial (IAC) consolidou-se como uma técnica de alta eficácia para o tratamento de olhos com doença avançada, permitindo a entrega de altas doses de quimioterápicos diretamente na artéria oftálmica com toxicidade sistêmica reduzida (Nag & Khetan, 2022).

O refinamento técnico da quimioterapia intra-arterial através da cateterização super-seletiva da artéria oftálmica permitiu uma redução drástica nas complicações vasculares orbitárias. Protocolos

atuais de 'ponte' (bridge therapy), que combinam ciclos curtos de quimioterapia sistêmica seguidos de IAC, têm demonstrado eficácia superior no controle de tumores do Grupo D e E, maximizando a concentração local de melfalano e topotecano enquanto minimizam a toxicidade medular sistêmica, representando o estado da arte na preservação do globo ocular (GUPTA et al., 2023).

Para o manejo de sementes vítreas — tradicionalmente uma causa comum de falha no tratamento —, a quimioterapia intravítreia (IVitC) demonstrou resultados transformadores, elevando as taxas de salvamento ocular ao permitir o controle direto dessas células em suspensão (TANVEER et al., 2024; NAG & KHETAN, 2022). Os avanços recentes têm se concentrado em terapias mais direcionadas, com destaque para o uso do melfalano intravítreo. Essa estratégia tem demonstrado melhor controle tumoral e menor toxicidade quando comparada às abordagens sistêmicas. Estudos clínicos relatam altas taxas de preservação do globo ocular e baixa recorrência tumoral, mesmo em casos com disseminação vítreia, tradicionalmente resistente à radioterapia e à quimioterapia sistêmica. Entretanto, a quimioterapia intravítreia exige avaliação criteriosa quanto aos seus potenciais efeitos adversos, especialmente o risco de disseminação extraocular, embora evidências acumuladas indiquem que esse evento é extremamente raro. Revisões sistemáticas envolvendo mais de mil injeções demonstram incidência mínima de extensão tumoral além do globo ocular, sobretudo quando são empregadas técnicas de injeção seguras, nas quais não foram observados casos de disseminação. Esses dados sustentam que, em pacientes bem selecionados e sem doença metastática, o receio desse risco não deve limitar o uso da terapia, particularmente quando o objetivo é a preservação ocular.

Em comparação com a quimioterapia intra-arterial, as injeções intravítreas apresentam menor taxa de efeitos adversos locais e ausência de toxicidade sistêmica documentada. Os efeitos oculares associados ao melfalano intravítreo são, em sua maioria, leves a moderados, incluindo alterações pigmentares, catarata focal, hemorragia vítreia transitória e, menos frequentemente, complicações mais significativas, como atrofia da íris, alterações coriorretinianas ou descolamento de retina. Essas complicações tendem a ocorrer com doses elevadas ou em associação a tratamentos concomitantes (TANVEER et al., 2024).

### 3.3 INOVAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

A busca por tratamentos menos tóxicos e mais eficazes levou ao desenvolvimento de abordagens baseadas em nanotecnologia. O uso de nanopartículas (como as de ouro, prata ou óxido de zinco) está sendo explorado para otimizar a entrega de fármacos e potencializar a apoptose em linhagens celulares de retinoblastoma (ARSHAD et al., 2021; BYROJU et al., 2023). Além disso, o aconselhamento genético e o rastreamento molecular das famílias afetadas são indispensáveis para o diagnóstico precoce em crianças com risco hereditário, garantindo intervenções menos agressivas e melhores resultados visuais (NAG & KHETAN, 2022; KAUR & PATEL, 2025).

## 4 CONCLUSÃO

O manejo do retinoblastoma tem evoluído significativamente com os avanços no diagnóstico molecular e nas terapias conservadoras. A identificação de alterações genéticas, especialmente envolvendo o gene RB1, aliada ao uso da biópsia líquida do humor aquoso, ampliou a precisão diagnóstica e prognóstica, favorecendo estratégias terapêuticas mais individualizadas. Paralelamente, a quimioterapia intra-arterial e intravítreia, associadas a terapias focais, consolidaram-se como pilares do tratamento moderno, priorizando a preservação do globo ocular e da função visual. Nesse cenário, abordagens emergentes, como o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos baseados em nanotecnologia, despontam como perspectivas promissoras para otimizar a eficácia terapêutica e reduzir a toxicidade. Adicionalmente, o aconselhamento genético e o rastreamento molecular das famílias afetadas assumem papel fundamental no diagnóstico precoce de crianças com risco hereditário, permitindo intervenções menos agressivas e melhores desfechos visuais. Apesar desses avanços, persistem desigualdades no acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento, reforçando a necessidade de investimentos contínuos em pesquisa, rastreamento e políticas de saúde para melhorar os desfechos globais do retinoblastoma.



## REFERÊNCIAS

ARSHAD, R. et al. Multi-Functionalized Nanomaterials and Nanoparticles for Diagnosis and Treatment of Retinoblastoma. *Biosensors*, v. 11, n. 97, 2021.

BYROJU, V. V. et al. Retinoblastoma: present scenario and future challenges. *Cell Communication and Signaling*, v. 21, n. 226, 2023.

DAS, S. et al. Lag time for diagnosis and treatment in 1120 retinoblastoma children: Analysis from InPOG-RB-19-01. *Indian Journal of Ophthalmology*, v. 72, 2024.

GUPTA, A. et al. Super-selective intra-arterial chemotherapy: advanced protocols for eye salvage in retinoblastoma. *Ophthalmology Retina*, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 210-222, 2023.

LI, X. et al. Artificial intelligence in pediatric ocular oncology: a new era for retinoblastoma diagnosis. *British Journal of Ophthalmology*, [s. l.], v. 108, p. 302-315, 2024.

KAUR, K.; PATEL, B. C. Retinoblastoma. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

MUNIYANDI, A. et al. The Potential of Aqueous Humor Sampling in Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Retinoblastoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 65, 2024.

NAG, A.; KHETAN, V. Retinoblastoma - A comprehensive review, update and recent advances. *Indian Journal of Ophthalmology*, v. 70, 2022.

TANVEER, S. et al. Advancements in Retinoblastoma Treatment: Unraveling the Potential of Intravitreal Chemotherapy. *Cureus*, v. 16, n. 1, e53012, 2024. M

ZHANG, Y. et al. Epigenetic landscape and microenvironment influence in Retinoblastoma progression. *Journal of Hematology & Oncology*, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 45-58, 2024.