

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA  
CURSO DE MEDICINA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**



**COMPARAÇÃO ENTRE AS VIAS INTRA-ARTERIAL E INTRAVENOSA NA  
APLICAÇÃO DE QUIMIOTERÁPICOS PARA RETINOBLASTOMA: REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS E METANÁLISE**

**Alexandre Augusto de Andrade Santana  
Yuri Borges Bitu de Freitas**

*Orientador: Prof. Dr. Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva*

**Goiânia  
2022**

**Alexandre Augusto de Andrade Santana**

**Yuri Borges Bitu de Freitas.**

**COMPARAÇÃO ENTRE AS VIAS INTRA-ARTERIAL E INTRAVENOSA NA  
APLICAÇÃO DE QUIMIOTERÁPICOS PARA RETINOBLASTOMA: REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS E METANÁLISE**

Projeto apresentado na Disciplina  
de Trabalho de Conclusão de  
Curso III para composição da nota  
dos alunos do Módulo VIII do  
Curso de Medicina da Pontifícia  
Universidade Católica de Goiás

**Goiânia  
2022**

## Sumário

1. Introdução .....	6
2. Objetivos.....	11
2.1. Objetivos gerais .....	11
2.2. Objetivos específicos .....	11
7. Referências .....	13

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** Até a década de 1990, o retinoblastoma era tratado, principalmente, com enucleação e radioterapia externa, porém esses métodos estavam associados a várias complicações, como: perda de visão e efeitos colaterais tóxicos. Na atualidade, houve alteração do manejo de primeira linha do retinoblastoma, de radioterapia externa e enucleação para quimioterapia intravenosa (QIV) ou quimioterapia intra-arterial (QIA) e tratamento focal de consolidação, no intuito de promover o salvamento do globo ocular. A QIA tornou-se uma terapia de primeira linha para o retinoblastoma, em vários centros oculares terciários e, apesar de ter demonstrado excelentes efeitos terapêuticos, permanece controverso se a QIA pode substituir a QIV. **OBJETIVO:** Comparar as vias, intra-arterial e intravenosa, de administração de quimioterápicos no tratamento do retinoblastoma, para identificar qual destas apresenta superioridade. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática da literatura de ensaios clínicos prospectivos, com metanálise, desenhada conforme estratégia PICO e baseada no protocolo PRISMA, por meio das bases de dados: LILACS, MEDLINE, SciELO, PubMed e *Cochrane Library*, a partir de termos MeSH e DeCS relacionados a quimioterapia, às respectivas vias intra-arterial e intravenosa e ao retinoblastoma, com análise de viés confeccionada pelos softwares *RStudio*<sup>®</sup> 4.02 e *RevMan* e análise estatística desenvolvida com proporções baseadas na heterogeneidade de grupos, pelo método linear generalizado misto (GLMM) com transformação de *log* (PLOGIT) a partir do teste de Higgins e Thompson. **RESULTADOS:** Não houve diferença significativa entre a QIA e QIV na proporção de salvamento do globo ocular total (0,78[95%IC: 0,63–0,88] vs. 0,63 [95%IC: 0,50–0,74]  $p=0,10$ ). A proporção de salvamento do globo ocular foi significativamente maior na QIA em relação a QIV nos grupos de olhos D (0,58[95%IC: 0,46-0,70;  $I^2=0\%$ ] vs. 0,12[95%IC: 0,03–0,36;  $I^2=83\%$ ]  $p<0,01$ ) e E (0,11[95%IC: 0,05-0,21;  $I^2=0\%$ ] vs. 0,02[95%IC: 0,01–0,03;  $I^2=0\%$ ]  $p<0,01$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos A-C. A proporção de salvamento do globo ocular foi significativamente maior na QIA em relação a QIV nos grupos de olhos V (0,92 [95%IC: 0,78-0,97;  $I^2=0\%$ ] vs. 0,40 [95%IC: 0,29-0,52;  $I^2=88\%$ ]  $p<0,01$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos I-IV. **CONCLUSÃO:** Sugere-se superioridade da QIA nos casos de retinoblastomas avançados. Porém, há necessidade de mais ensaios clínicos prospectivos e com maior tempo de seguimento para consolidação dos nossos achados.

**Palavras-chave:** Infusões Intravenosas; Infusões Intra-Arteriais; Retinoblastoma; Quimioterapia.

## Abstract

**INTRODUCTION:** Until the 1990s, retinoblastoma was treated mainly with enucleation and external radiotherapy, but these methods were associated with several complications, such as vision loss and toxic side effects. Nowadays, the first-line management of retinoblastoma has changed from external radiotherapy and enucleation to intravenous chemotherapy (IVC) or intra-arterial chemotherapy (IAC) and focal consolidation treatment, in order to promote eye globe salvage. QIA has become a first-line therapy for retinoblastoma in several tertiary eye centers, and although it has demonstrated excellent therapeutic effects, it remains controversial whether QIA can replace QIV. **OBJECTIVE:** To compare the intra-arterial and intravenous routes of chemotherapy in the treatment of retinoblastoma, to identify which one has superiority. **METHODS:** Systematic literature review of prospective clinical trials, with meta-analysis, designed according to the PICO strategy and based on the PRISMA protocol, using the LILACS, MEDLINE, SciELO, PubMed and Cochrane Library databases and MeSH and DeCS terms related to chemotherapy, the respective intra-arterial and intravenous routes and retinoblastoma, with bias analysis performed by the Rstudio<sup>®</sup> 4.02 and RevMan software and statistical analysis developed with proportions based on group heterogeneity, by the generalized linear mixed method (GLMM) with log transformation (PLOGIT) from the Higgins and Thompson test. **RESULTS:** There was no significant difference between QIA and QIV in the proportion of total ocular salvage (0.78[95%IC: 0.63-0.88] vs. 0.63 [95%IC: 0.50-0.74]  $p=0.10$ ). The proportion of ocular salvage was significantly higher in QIA compared to QIV in eye groups D (0.58[95%IC: 0.46-0.70;  $I^2=0\%$ ] vs. 0.12[95%IC: 0.03-0.36;  $I^2=83\%$ ]  $p<0.01$ ) and E (0.11[95%IC: 0.05-0.21;  $I^2=0\%$ ] vs. 0.02[95%IC: 0.01-0.03;  $I^2=0\%$ ]  $p<0.01$ ). There was no significant difference between groups A-C. The proportion of ocular salvage was significantly higher at QIA compared with QIV in the V-eye groups (0.92 [95%IC: 0.78-0.97;  $I^2=0\%$ ] vs. 0.40 [95%IC: 0.29-0.52;  $I^2=88\%$ ]  $p<0.01$ ). There was no significant difference between groups I-IV. **CONCLUSION:** A superiority of QIA is suggested in cases of advanced retinoblastomas. However, there is a need for more prospective clinical trials and with longer follow-up time for the recrudescence of our findings.

**Keywords:** *Intravenous Infusions; Intra-Arterial Infusions; Retinoblastoma; Chemotherapy.*

## 1. Introdução

O retinoblastoma foi descrito, pela primeira vez, como uma entidade específica, proveniente da retina, por James Wardrop, em 1809, a partir de uma dissecação meticolosa em olhos com retinoblastoma. É uma doença maligna, associada à mutação somática ou mutação da linhagem germinativa. (1)

No retinoblastoma, a conversão de células normais em células malignas ocorre, segundo Knudson, a partir de duas mutações consecutivas. É considerado um retinoblastoma hereditário, quando a primeira mutação ocorre na célula germinativa, que é carregada para outras partes do corpo, podendo acarretar outros cânceres secundários (pineoblastoma, osteossarcoma e sarcomas de tecidos moles), e a segunda mutação ocorre nas células retinianas, durante o seu desenvolvimento, gerando o retinoblastoma. No retinoblastoma não hereditário, as duas mutações ocorrem em uma única célula da retina. (2)

O retinoblastoma hereditário constitui 30 a 40% de todos os retinoblastomas, enquanto o restante, 60 a 70%, não é hereditário. Nesse sentido, um quarto das mutações da linhagem germinativa são familiares, com padrão de herança autossômico dominante, e os outros são mutações de novo, não familiares, da linhagem germinativa. O *RBI* é um gene supressor de tumor que foi identificado em associação com o retinoblastoma e está localizado no braço longo do cromossomo 13 (13q). (2)

A apresentação clínica mais comum do retinoblastoma é a leucocoria (50%), seguida de estrabismo (20%). Outras apresentações incluem: diminuição da acuidade visual, olho vermelho dolorido, hifema ou proptose. Além disso, no exame clínico, podem ser observados quatro tipos de padrões de crescimento de retinoblastoma: infiltrado exofítico, endofítico, misto e difuso. É também importante ressaltar o papel de uma anamnese completa, de modo que, o rastreamento da história familiar seja realizado. (3)

No intuito de formular estratégias de manejo adequadas e melhorar a previsibilidade dos resultados do tratamento, a classificação do retinoblastoma faz-se necessária. Anteriormente, a classificação *Reese-Ellsworth* (RE) era amplamente usada; no entanto, foi mais tarde substituída pelo sistema *International Classification of Intraocular Retinoblastoma* (ICRB), que incluía a versão Philadelphia e a versão *Children's Hospital Los Angeles* (CHLA). (4) Na classificação RE (Tabela 1.), os retinoblastomas são classificados em grupos: I (muito favorável); II (favorável); III (duvidoso); IV (desfavorável); V (muito desfavorável), de acordo com as chances de salvamento do globo ocular. Na classificação ICRB (Tabela 2.), os retinoblastomas são classificados em grupos: A (baixíssimo risco); B (baixo risco); grupo C

(risco moderado); grupo D (alto risco); e grupo E (altíssimo risco), de acordo com as chances de insucesso da quimioterapia (5,6). A RE foi desenvolvido ainda na década de 1960, quando radioterapia por feixe externo era utilizada como terapia primária para salvamento do globo ocular – antes da introdução da quimiorredução na década de 1990. Esta classificação, baseia-se na localidade, na multifocalidade e no tamanho do tumor, considerando os tumores periféricos, multifocais e largos como de pior prognóstico (desfavorável). Apesar desses critérios serem válidos na era da radioterapia externa, esses eram piores preditores para avaliar o sucesso da quimiorredução. Além disso, a RE não avaliava a questão das sementes sub-retinianas e não diferenciava sementes vítreas difusas e focais. Nesse sentido, a ICRB surge como nova classificação, baseada na extensão das sementes tumorais no espaço sub-retiniano e vítreo – com menor consideração para o tamanho e localização do tumor –, no intuito de melhor predizer o sucesso da quimiorredução.(5)

**Tabela 1.** Classificação Reese-Ellsworth para Retinoblastoma Intraocular

<b>Grupo</b>	<b>Probabilidade de Salvamento<sup>a</sup></b>	<b>Características</b>
I	Muito Favorável	a) Tumor solitário, < 4 DD em tamanho, sobre ou atrás do equador b) Múltiplos tumores, < 4 DD em tamanho, todos sobre ou atrás
II	Favorável	a) Tumor solitário, 4-10 DD em tamanho, sobre ou atrás do equador b) Múltiplos tumores, 4-10 DD em tamanho, atrás do equador
III	Duvidosa	a) Qualquer lesão anterior ao equador b) Tumor solitário, > 10 DD, atrás do equador
IV	Desfavorável	a) Múltiplos tumores, alguns > 10 DD b) Qualquer lesão que se estenda anteriormente à ora serrata
V	Muito desfavorável	a) Tumores enormes envolvendo mais da metade da retina b) Sementes vítreas

Abreviatura: DD, diâmetro do disco óptico

<sup>a</sup> Refere-se à chance de salvamento do olho afetada

**Tabela 2.** International Classification of Retinoblastoma (ICRB)

Grupo	Subgrupo	Referência Rápida	Risco de insucesso <sup>a</sup>	Características
A	A	Pequenos tumores	Baixíssimo risco	Retinoblastoma $\leq 3$ mm em sua maior dimensão <sup>b</sup> e Confinado à retina Distante $\geq 3$ mm da fóvea e $\geq 1,5$ mm do DO
B	B	Grandes tumores Macula Justapapilar Fluido sub-retiniano	Baixo risco	Retinoblastoma $> 3$ mm em sua maior dimensão <sup>b</sup> ou Localização macular ( $\leq 3$ mm da fóvea) Localização justapapilar ( $\leq 1,5$ mm do DO) Fluido sub-retiniano claro $\leq 3$ mm da margem do tumor Ausência de semente vítreas e/ou sub-retinianas
C	C1 C2 C3	Sementes focais	Risco moderado	Retinoblastoma com: Sementes sub-retinianas $\leq 3$ mm do tumor Sementes vítreas $\leq 3$ mm do tumor Sementes sub-retinianas e vítreas $\leq 3$ mm do tumor
D	D1 D2 D3	Sementes difusas	Alto risco	Retinoblastoma com: Sementes sub-retinianas $> 3$ mm do tumor Sementes vítreas $> 3$ mm do tumor Sementes sub-retinianas e vítreas $> 3$ mm do tumor
E	E	Tumor extenso	Altíssimo risco	Retinoblastoma extenso ocupando $> 50\%$ do globo ou Glaucoma neovascular irreversível Opacidade por hemorragia intraocular extensa <sup>c</sup> Infiltração difusa do retinoblastoma <sup>d</sup> Necrose do tumor com celulite orbitária asséptica <i>Phthisis bulbi</i> Tumor que toca o cristalino

Abreviatura: DO, disco óptico

<sup>a</sup> Refere-se ao risco de insucesso da quimiorredição

<sup>b</sup> Refere-se ao diâmetro da base ou espessura

<sup>c</sup> Refere-se à opacidade por hemorragia na câmara anterior, vítreo ou espaço sub-retiniano

<sup>d</sup> Refere-se à invasão pós-laminar do nervo óptico, coroide ( $>2$  mm), esclera, órbita, câmara anterior



No mundo, o retinoblastoma representa 3% de todos os cânceres pediátricos e é a malignidade intraocular mais comum da infância, com incidência 1 em cada 15.000 a 18.000 nascidos vivos. (2,3) Há cerca de 5.000 novos casos, anualmente. (2) No Brasil, entre 1991 e 2004, foram registrados 207 casos entre crianças e adolescentes ( $\leq 19$  anos) de 14 registros de câncer baseados na população. (6)

O tumor ocorre bilateralmente, em 30 a 40% dos casos. Dos novos casos diagnosticados de retinoblastoma, apenas 6% são familiares, enquanto 94% são esporádicos. A média da idade ao diagnóstico é de 12 meses (bilateral) e 24 meses (unilateral), sendo que dois terços de todos os casos são diagnosticados antes dos dois anos de idade. Não há predileção étnica ou de sexo. (3,7)

Todos os pacientes com retinoblastoma bilateral e, aproximadamente, 10 a 15% das crianças com a doença unilateral são portadores de uma mutação na linhagem germinativa que é transmissível à sua descendência. (7) Nos países desenvolvidos, o retinoblastoma é considerado um câncer curável, com taxa de sobrevida livre de doença de quase 100%. Contudo, em países de baixa e média renda, que correspondem a mais de 80% dos casos globais, o prognóstico é, frequentemente, sombrio, sendo inferior a 40%, nos países de baixa renda, devido às limitações dos cuidados de saúde. (7,8)

Até a década de 1990, o retinoblastoma era tratado, principalmente, com enucleação e radioterapia externa, porém esses métodos estavam associados a várias complicações, como: perda de visão e efeitos colaterais tóxicos. Na atualidade, houve alteração do manejo de primeira linha do retinoblastoma, de radioterapia externa e enucleação para quimioterapia intravenosa (QIV) ou quimioterapia intra-arterial (QIA) e tratamento focal de consolidação, no intuito de promover o salvamento do globo ocular. (7)

A QIV foi usada pela primeira vez, em 1953, mas passou a ser introduzida apenas no início da década de 1990, substituindo a enucleação e a radioterapia externa. (3,7,9) A QIV, também referida como quimiorredução, geralmente, consiste em 2, 3 ou 4 agentes quimioterápicos administrados, mensalmente, por meio de um cateter central ou periférico, por um total de 6 a 9 ciclos consecutivos. O regime mais frequente consiste na administração de: vincristina, etoposídeo e carboplatina (VEC). A vincristina pode ser substituída pela ciclofosfamida, quando há preocupação com neurotoxicidade; no entanto, a ciclofosfamida tem maior probabilidade de induzir mielossupressão e cistite hemorrágica. As indicações mais recorrentes incluem: acometimento bilateral, mutação germinativa confirmada, história familiar de retinoblastoma ou casos de suspeita de invasão do nervo óptico ou da coroide. Além

disso, a QIV tem papel protetivo, na prevenção de longa duração, ao câncer secundário, metástases e pineoblastoma. Outra indicação seria para pacientes com menos de 6 Kg, na espera para QIA, sendo referida como “terapia ponte”. Ademais, alguns centros empregam a QIV, para o tratamento do retinoblastoma unilateral. (8)

As terapias focais são normalmente utilizadas em conjunto com a QIV (principalmente) e a QIA para consolidação do tratamento do tumor, sendo considerados tratamentos adjuvantes. As principais terapias focais consistem em crioterapia e termoterapia transpupilar (TTT). Contudo, essas modalidades geram lesões coriorretinianas de algum grau, podendo acarretar redução do campo visual e da acuidade visual. (8) Ademais, podem ser utilizadas fotocoagulação a laser e braquiterapia (radioterapia em placa) no tratamento secundário da recorrência de tumores ou como terapia adjuvante.

A QIA foi descrita, pela primeira vez, por Reese e colaboradores, em 1950. Contudo, a técnica ganhou notoriedade no Japão, quando, em 2004, Suzuki e Kaneko descreveram a técnica de infusão seletiva da artéria oftálmica, e, posteriormente (2006), se popularizou, com Gobin e Abramson, que realizaram a infusão intra-arterial direta (artéria oftálmica) ou quimioterapia intra-arterial superseletiva ou quimiocirurgia. (2,7) O procedimento é realizado por meio de abordagem transfemoral; a artéria carótida interna ipsilateral é cateterizada e a anatomia arterial visualizada com angiografias seriadas. Na técnica refinada por Gobin e Abramson, o óstio da artéria oftálmica é cateterizado superseletivamente e drogas quimioterápicas são injetadas. (2) A quimioterapia, geralmente, consiste em um, dois ou três medicamentos, normalmente, administrados uma vez por mês, em uma média de três sessões, entregando uma concentração cerca de 10 vezes maior com uma dose sistêmica dez vezes menor que a utilizada na QIV. A QIA é empregada como terapia primária, para retinoblastoma não germinativo, unilateral, grupo B, C, D ou E ou como terapia secundária, para doença recalcitrante avançada unilateral ou bilateral que enfrenta a enucleação. Outras aplicações incluem terapia em tandem para casos bilaterais avançados, exposição mínima (<2 ciclos) e QIA de resgate para recorrência após QIA anterior. (8)

Desde o pioneirismo da quimiocirurgia da artéria oftálmica, a QIA tornou-se uma terapia de primeira linha para o retinoblastoma, em vários centros oculares terciários, em todo o mundo, com aplicações para tratamento primário e de resgate, permitindo o resgate de olhos avançados que, anteriormente, teriam sido enucleados. A QIA evita várias complicações associadas à quimioterapia sistêmica, como: ototoxicidade e neurotoxicidade. (10) Apesar da QIA ter demonstrado excelentes efeitos terapêuticos, permanece controverso se a QIA pode substituir a QIV. (7,10)

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivos gerais**

Comparar as vias, intra-arterial e intravenosa, de administração de quimioterápicos no tratamento do retinoblastoma.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Contrastar a sobrevida geral entre as duas vias de administração.
- Contrapor o resgate do globo ocular entre as duas vias de administração.
- Examinar a diferença do risco de recorrência do tumor entre as vias de administração.
- Identificar os principais efeitos adversos e complicações relacionados a cada via de administração.
- Mapear a capacidade de prevenção de metástase de cada via de administração.

**NOTA:** Os itens **Metodologia, Resultados, Discussão e Conclusão** foram subtraídos desta versão, pois o artigo ainda não foi publicado. A versão final será disponibilizada assim que o artigo for publicado.

## 7. Referências

1. Albert DM. Historic Review of Retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1987;94(6):654–62.
2. Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr*. 2017;84(12):937–44.
3. Maheshwari A, Finger PT. Cancers of the eye. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2018;37(4):677–90.
4. Chen Q, Zhang B, Dong Y, Mo X, Zhang L, Huang W, et al. Comparison between intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 abr 27;18(1).
5. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology*. 2006 dez;113(12):2276–80.
6. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010;126(3):715–20.
7. Chen Q, Zhang B, Dong Y, Mo X, Zhang L, Huang W, et al. Comparison between intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–11.
8. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol*. 2020 nov 1;68(11):2356–65.
9. Munier FL, Mosimann P, Puccinelli F, Gaillard MC, Stathopoulos C, Houghton S, et al. First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: Evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20years of t. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;101(8):1086–93.
10. Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Adamou Boubacar S, Ademola-Popoola DS, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: An updated systematic review and meta-analysis. *Retina*. 2019;17(12):740–54.
11. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2014;23(1):183–4.
12. 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(12):2101–11.
13. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Meadows AT, Shields JA. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Am J Ophthalmol*. 2004 set;138(3):329–37.

14. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, et al. Chemoreduction and Local Ophthalmic Therapy for Intraocular Retinoblastoma. Vol. 18, *J Clin Oncol*. 2000.
15. Antoneli CBG, Ribeiro KCB, Steinhorst F, Novaes PERS, Chojniak MM, Malogolowkin M. Treatment of Retinoblastoma Patients With Chemoreduction Plus Local Therapy: Experience of the AC Camargo Hospital, Brazil. 2006.
16. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, et al. Chemoreduction Plus Focal Therapy for Retinoblastoma: Factors Predictive of Need for Treatment With External Beam Radiotherapy or Enucleation. 2002.
17. Gündüz K, Günalp I, Yalçındag N, Ünal E, Taçyıldız N, Erden E, et al. Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology*. 2004 out;111(10):1917–24.
18. Shields CL, Santosh ;, Honavar G, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, et al. Chemoreduction for Unilateral Retinoblastoma in conjunction with the Division of Oncology at The Children's Hospital of Philadelphia. Vol. 120, *Arch Ophthalmol*. 2002.
19. Brennan RC, Qaddoumi I, Mao S, Wu J, Billups CA, Stewart CF, et al. Ocular salvage and vision preservation using a topotecan-based regimen for advanced intraocular retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 jan 1;35(1):72–7.
20. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Merchant TE, Billups CA, Shah N, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 maio 15;21(10):2019–25.
21. Chantada GL, Fandiño AC, Gutter MR, Raslawski EC, Dominguez JL, Manzitti J, et al. Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 jul 15;55(1):60–6.
22. Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Hajage D, Lévy-Gabriel C, Savignoni A, Algret N, et al. Conservative treatment of retinoblastoma: A prospective phase II randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by local treatments and chemothermotherapy. *Eye (Basingstoke)*. 2016 jan 1;30(1):46–52.
23. Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H, Meadows AT, Shields JA. Practical Approach to Management of Retinoblastoma. Vol. 122, *Arch Ophthalmol*. 2004.
24. Wilson MW, Rodriguez-Galindo C, Haik BG, Moshfeghi DM, Merchant TE, Pratt CB. Multiagent Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Multifocal Intraocular Retinoblastoma. Vol. 108, *Ophthalmology*. 2001.
25. Dunkel IJ, Lee TC, Shi W, Beaverson KL, Novetsky D, Lyden D, et al. A phase II trial of carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 out 15;49(5):643–8.

26. el Kettani A, Aderdour S, Daghouj G, Knari S, Zaghoul K, Zafad S, et al. Rétinoblastome: résultats préliminaires du protocole national de prise en charge au CHU de Casablanca. *J Fr Ophtalmol*. 2014 fev;37(2):115–24.
27. Russo I, Levy-Gabriel C, Dupont A, Lumbroso-Le Rouic L, Cassoux N, Desjardins L, et al. Prospective phase II study of children affected by bilateral intraocular retinoblastoma with macular involvement of both eyes or in the only preserved eye. Macular tumor control, eye preservation rate, and visual outcome. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 jan 1;68(1).
28. Qaddoumi I, Billups CA, Tagen M, Stewart CF, Wu J, Helton K, et al. Topotecan and vincristine combination is effective against advanced bilateral intraocular retinoblastoma and has manageable toxicity. *Cancer*. 2012 nov 15;118(22):5663–70.
29. Alkofide A, Ayas M, Khafagah Y, Rawashde A, Anas M, Barria M, et al. Efficacy of vincristine and carboplatin as chemo-reduction for advanced bilateral retinoblastoma, the Saudi experience. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2013 jul;27(3):193–6.
30. Erwenne CM, Beatriz C, Antonelli G, Marback EF, Novaes PE. Conservative treatment for intraocular retinoblastoma Tratamento conservador em retinoblastoma intra-ocular. Vol. 66, *Arq Bras Oftalmol*. 2003.
31. Brichard B, de Bruycker JJ, de Potter P, Neven B, Vermylen C, Cornu G. Combined chemotherapy and local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(6):411–5.
32. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Ness S, Meadows AT, et al. Macular Retinoblastoma Managed With Chemoreduction Analysis of Tumor Control With or Without Adjuvant Thermotherapy in 68 Tumors [Internet]. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/opht/9941/>
33. The Outcome of Chemoreduction Treatment in Patients With Reese-Ellsworth Group V Retinoblastoma.
34. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology*. 2006 dez;113(12):2276–80.
35. Friedman DL, Krailo M, Villaluna D, Gombos D, Langholz B, Jubran R, et al. Systemic neoadjuvant chemotherapy for Group B intraocular retinoblastoma (ARET0331): A report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 jul 1;64(7).
36. Meel R, Bakhshi S, Pushker N, Vishnubhatla S. Randomized, controlled trial in groups C and D retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2015 fev 1;122(2):433–5.
37. Chawla B, Jain A, Seth R, Azad R, Mohan V, Pushker N, et al. Clinical outcome and regression patterns of retinoblastoma treated with systemic chemoreduction and focal therapy: A prospective study. *Indian J Ophthalmol*. 2016 jul 1;64(7):524–9.

38. Brennan RC, Qaddoumi I, Mao S, Wu J, Billups CA, Stewart CF, et al. Ocular salvage and vision preservation using a topotecan-based regimen for advanced intraocular retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 jan 1;35(1):72–7.
39. Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Hajage D, Lévy-Gabriel C, Savignoni A, Algret N, et al. Conservative treatment of retinoblastoma: A prospective phase II randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by local treatments and chemothermotherapy. *Eye (Basingstoke)*. 2016 jan 1;30(1):46–52.
40. Russo I, Levy-Gabriel C, Dupont A, Lumbroso-Le Rouic L, Cassoux N, Desjardins L, et al. Prospective phase II study of children affected by bilateral intraocular retinoblastoma with macular involvement of both eyes or in the only preserved eye. Macular tumor control, eye preservation rate, and visual outcome. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 jan 1;68(1).
41. Qaddoumi I, Billups CA, Tagen M, Stewart CF, Wu J, Helton K, et al. Topotecan and vincristine combination is effective against advanced bilateral intraocular retinoblastoma and has manageable toxicity. *Cancer*. 2012 nov 15;118(22):5663–70.
42. Alkofide A, Ayas M, Khafagah Y, Rawashde A, Anas M, Barria M, et al. Efficacy of vincristine and carboplatin as chemo-reduction for advanced bilateral retinoblastoma, the Saudi experience. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2013 jul;27(3):193–6.
43. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*. 2010;117(8):1623–9.
44. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A Phase I/II Study of Direct Intraarterial (Ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular Retinoblastoma. Initial Results. *Ophthalmology*. 2008;115(8).
45. Lumbroso-Le Rouic L, Blanc R, saint Martin C, Savignoni A, Brisse HJ, Pierrat N, et al. Selective Ophthalmic Artery Chemotherapy with Melphalan in the Management of Unilateral Retinoblastoma: A Prospective Study. *Em: Ophthalmology Retina*. Elsevier Inc.; 2021. p. e30–7.
46. Tuncer S, Sencer S, Kebudi R, Tanyıldız B, Cebeci Z, Aydın K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: first 4-year experience from a single institution in Turkey. *Acta Ophthalmol*. 2016 nov 1;94(7):e644–51.
47. Venturi C, Bracco S, Cerase A, Cioni S, Galluzzi P, Gennari P, et al. Superselective ophthalmic artery infusion of melphalan for intraocular retinoblastoma: Preliminary results from 140 treatments. *Acta Ophthalmol*. 2013 jun;91(4):335–42.
48. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma four-year experience. *Archives of Ophthalmology*. 2011 jun;129(6):732–7.
49. Gündüz K, Günalp I, Yalçındag N, Ünal E, Taçyıldız N, Erden E, et al. Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading



to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology*. 2004 out;111(10):1917–24.

50. Yousef YA, Soliman SE, Astudillo PPP, Durairaj P, Dimaras H, Chan HSL, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A systematic review. Vol. 134, *JAMA Ophthalmology*. American Medical Association; 2016. p. 584–91.
51. Ravindran K, Dalvin LA, Pulido JS, Brinjikji W. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: An updated systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *Journal of NeuroInterventional Surgery*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 1266–72.
52. Daniels AB, Patel SN, Milam RW, Kohanim S, Friedman DL, Koyama T. Effect of intravenous chemotherapy regimen on globe salvage success rates for retinoblastoma based on disease class—a meta-analysis. Vol. 13, *Cancers*. MDPI AG; 2021.
53. Santapuram PR, Schremp EA, Friedman DL, Koyama T, Froehler MT, Daniels AB. Adverse Events, Treatment Burden, and Outcomes of Intravenous versus Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. *Em: Ophthalmology Retina*. Elsevier Inc.; 2021. p. 309–12.