

Retinoblastoma: sobrevida atuarial

ERWENNE, C. M.¹; PACHECO, J. C. G.²; ANTONELLI, C. G.³; SABA L. B. ⁴

INTRODUÇÃO

O prognóstico de vida do portador de retinoblastoma melhorou consideravelmente neste século; SHIELDS & AUGEBURGER (1981), referem que nos Estados Unidos a mortalidade, que era de 100% no final do século passado, é hoje inferior a 10%. Neste estudo apresentamos a sobrevida atuarial de uma amostra brasileira de portadores dessa doença.

MATERIAL E MÉTODO

O material desse trabalho está constituído pela análise retrospectiva dos prontuários de 161 pacientes consecutivos, portadores de retinoblastoma, que procuraram o Serviço de Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo — Fundação Antonio Prudente — São Paulo, no período de 1º de janeiro de 1975 à 31 de dezembro de 1985.

Para o levantamento de dados, elaborou-se, em colaboração com o setor de epidemiologia do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, uma ficha clínica sumariando os dados de identificação, anamnese, estadiamento clínico e anátomo-patológico, tratamento e evolução da doença.

O estadiamento da lesão ao início do tratamento foi obtido pelo exame clínico e anátomo-patológico (casos virgens). Nos casos operados fora do Hospital A. C. Camargo e encaminhamos para tratamento complementar, considerou-se o estadiamento pelo relatório médico de encaminhamento e pelo exame anátomo-patológico, procedendo-se sempre à revisão da lâmina. Os casos foram agrupados segundo a localização do tumor, em intra-oculares quando o tumor restringia-se ao espaço intra-ocular e extra-oculares quando havia presença de tumor em tecido episcleral ou orbitário, ao nível da secção de corte do nervo óptico, em líquor ou em órgãos distantes (metástase).

A observação dos pacientes se estendeu até dezembro de 1986 e o tempo de seguimento foi calculado pela diferença entre a data de início do tratamento e da última revisão ou do óbito.

Verificou-se o efeito isolado de algumas variáveis no prognóstico, medindo-se os dados em termos de sobrevida global e tempo médio de sobrevida. Utilizou-se a técnica de KAPLAN & MEIER (1958) para obter estimativas produto-limite da função sobrevivência. A representação gráfica das curvas atuariais assim obtidas para cada variável se fez pelo método empírico ("top-of-me step"). Para avaliar diferenças quanto à distribuição de sobrevida nas categorias das diferentes variáveis, adotou-se o teste de Mantel-Cox (MANTEL, 1966) ou de BRESLOW (1970). Valores exatos de P foram obtidos através do cálculo da área residual, utilizando-se a distribuição do qui-quadrado. As análises de sobrevida foram realizadas com programa KMSURV (CAMPOS FILHO & FRANCO, 1986).

RESULTADOS

Dos 161 pacientes desta amostra 93 eram do sexo masculino e 68 do sexo feminino sendo 103 portadores de retinoblastoma unilateral e 58 bilateral (Tabela 1).

TABELA 1
Distribuição dos portadores de retinoblastoma segundo lateralidade e sexo.

	Frequência (%) por sexo segundo lateralidade		
	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
UNILATERAL	60 (37,3)	43 (26,7)	103 (64,0)
BILATERAL	33 (20,5)	25 (15,5)	58 (36,0)
TOTAL	93 (57,8)	68 (42,2)	161 (100,0)

O estágio do tumor ao início do tratamento era intra-ocular (IO) em 91 (56,5%) e extra-ocular (EO) em 70 (43,5%).

Dos 161 pacientes 100 (62,1%) eram casos virgens de tratamento e 61 (37,9%) já haviam iniciado tratamento fora do Hospital A. C. Camargo.

O tempo de seguimento variou de 12 a 162 meses. O tempo médio de sobrevida foi de $95,1 \pm 8,3$ meses para os unilaterais e de $94,2 \pm 8,4$ meses para os bilaterais. Nos gráficos numerados de 1 a 5 estão representados as curvas de sobrevida atuarial segundo a localização do tumor ao início do tratamento (IO ou EO), sexo, lateralidade (UNI ou BI), tratamento anterior a admissão e período de admissão.

A correlação sobrevida/localização (Gráfico 1) mostrou os valores de 95% de sobrevida em 162 meses para os intra-oculares e 30% em 130 meses para os extra-oculares. A diferença entre esses valores foi altamente significativa do ponto de vista estatístico ($P = 0,00000 < 0,05$).

A relação sobrevida/sexo (Gráfico 2) mostrou os valores de 55% a 65% de sobrevida em 130 e 162 meses respectivamente para os sexos feminino e masculino. Essa diferença não se mostrou significativa do ponto de vista estatístico ($P = 0,49916$).

No Gráfico 3 as curvas de sobrevida em relação a uni e ou bilateralidade do tumor mostraram os valores 65% de sobrevida em 130 meses para os bilaterais e 58% em 162 meses para os unilaterais, não havendo discrepância estatística para estes valores ($P = 0,22770$).

A diferença entre os valores obtidos para a sobrevida nos casos que receberam tratamento anteriormente a admissão no Hospital A. C. Camargo foi significativa ($P = 0,001138$).

1 Doutor em Oftalmologia pela Escola Paulista de Medicina e Titular do Serviço de Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo/Fundação Antonio Prudente — São Paulo.

2 Titular e chefe do Serviço de Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo/Fundação Antonio Prudente — São Paulo, e Professor Titular de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes — São Paulo.

3 Titular do Serviço de Pediatria do Hospital A. C. Camargo/Fundação Antonio Prudente — São Paulo.

4 Titular do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo/Fundação Antonio Prudente — São Paulo.

* Autor correspondente: Hospital A. C. Camargo, R. Prof. Antonio Prudente, 211 — 01509 — São Paulo — (SP) — Brasil.

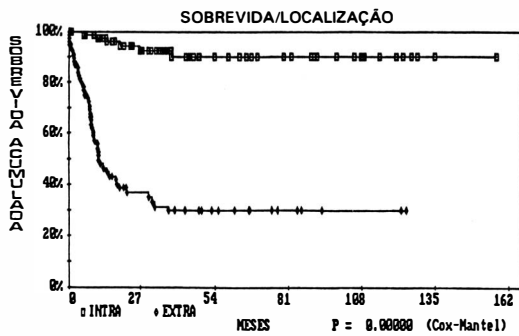


GRÁFICO 1

Sobrevida atuarial dos portadores de retinoblastoma segundo a localização anatômica do tumor.

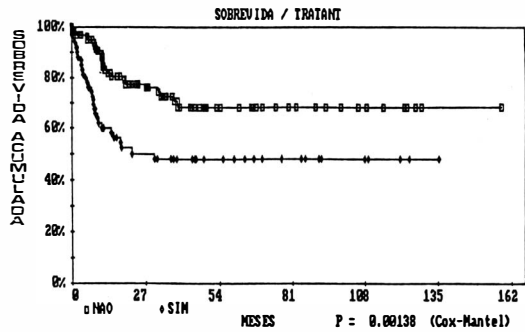


GRÁFICO 4

Sobrevida atuarial dos portadores de retinoblastoma segundo à exposição ou não à tratamento anteriormente à admissão no Hospital A.C. Camargo

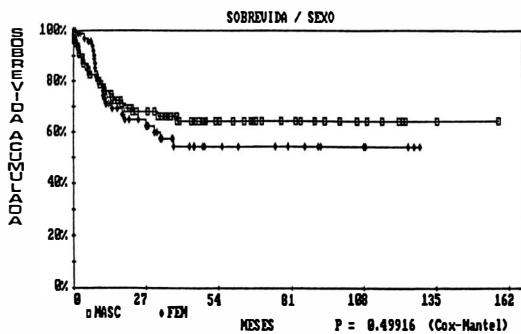


GRÁFICO 2

Sobrevida atuarial dos portadores de retinoblastoma segundo seu sexo

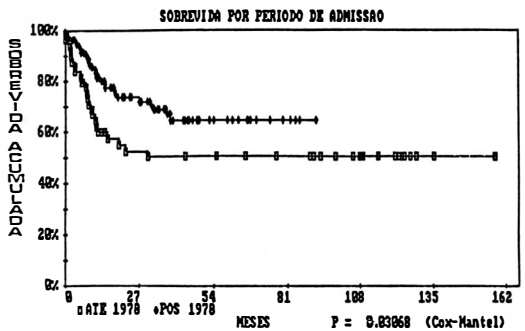


GRÁFICO 5

Sobrevida atuarial dos portadores de retinoblastoma, segundo o período de admissão no Hospital A.C. Camargo/FAP — São Paulo

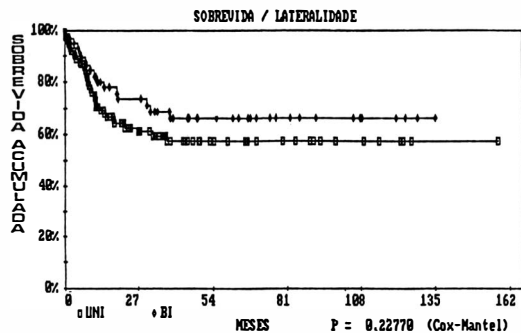


GRÁFICO 3

Sobrevida atuarial dos portadores de retinoblastoma segundo a uni ou bilateralidade do tumor

DISCUSSÃO

As curvas de sobrevivência atuarial permitem uma avaliação dinâmica da sobrevivência nas doenças cujo prognóstico pode se concretizar com o óbito do paciente. A maior vantagem do processo é a obtenção da sobrevivência acumulada de um total de pacientes (Campos Filho-Franco, 1986). Do ponto de vista clínico as curvas de sobrevivência atuarial podem fornecer, indiretamente, uma noção da gravidade da doença (pela inclinação da queda) e do tempo prognóstico da cura no momento em que a curva se torna horizontal cessaram os óbitos).

No estudo em pauta observamos que a grande diferença na sobrevivência ocorre quando comparamos os portadores de tumores intra-oculares com aqueles em que a doença avançou para o espaço extra-ocular. Nestas curvas (Gráfico 1) podemos verificar que a maior parte dos óbitos ocorreu dentro dos primeiros 24 meses de seguimento. Para os extra-oculares há queda abrupta da curva do mês zero até os 20 meses de seguimento. Em ambos grupos, entretanto, houve estabilização das curvas aos 36 meses de seguimento, o que significa ausência de óbitos a partir deste tempo. Este número pode ser tomado como parâmetro de cura para os portadores de retinoblastoma em seguimento clínico.

Não observamos diferença entre a sobrevivência para o sexo masculino ou feminino (Gráfico 2), exceto que a curva

< 0,05). A sobrevivência para os casos virgens de tratamento foi de 70% em 162 meses e 38% em 135 meses para os demais (Gráfico 4).

Em relação ao período de admissão verificou-se que os pacientes atendidos a partir de 1979 tiveram uma sobrevivência melhor que os atendidos até o final de 1978, respectivamente com os valores de 62% em 95 meses e 50% em 162 meses (P = 0,3068).

para o sexo masculino mostrou uma queda abrupta aos 9 meses de seguimento ou seja um grande número de pacientes morreu neste período enquanto que para o sexo feminino os óbitos ocorreram regularmente distribuídos até os 36 meses de seguimento.

Em relação a uni ou bilateralidade do tumor também não se observou diferenças significativas, entretanto além de melhor em valor absoluto, a curva dos bilaterais teve estabilização mais precoce que a dos unilaterais. RUBIN e cols. (1985) ressaltam algumas evidências clínicas que sugerem existir diferenças biológicas entre os casos genéticos e os não genéticos, favorecendo um melhor prognóstico para os primeiros, que são multifocais e frequentemente bilaterais. Por outro lado, o estudo de DE SUTTER e cols. (1987) conclue que o melhor prognóstico em termo de sobrevida, na amostra por ele estudada, correspondeu a dos portadores de tumores unifocais e portanto não genéticos.

A análise do Gráfico 4 permite evidenciar que os casos virgens de tratamento tiveram melhor sobrevida do que os que iniciaram tratamento fora do Hospital A. C. Camargo. Estes casos geralmente correspondem a pacientes enucleados em clínicas particulares ou em outros estados e encaminhados para tratamento químico ou radioterápico em nosso hospital. Constatamos nesse grupo condutas cirúrgicas impróprias tais como eviscerações e falta de cuidado à secção do nervo óptico além de manipulação inadequada da peça cirúrgica comprometendo o estadiamento anátomo patológico. Afora estes fatores, a demora no encaminhamento também foi um fator que pode ter contribuído para piorar a sobrevida.

Finalmente, o estudo dos pacientes agrupados por período de admissão correspondeu justamente a implantação, no início de 1979 dos protocolos do C.C.S.G. e criação do grupo multidisciplinar de tratamento do retinoblastoma incluindo pediatras oncologistas, oftalmologistas, radioterapeutas e patologias. Estes pontos foram, a nosso ver, fundamentais na conquista da melhor sobrevida para os pacientes admitidos a partir de 1979.

AGRADECIMENTO

Ao setor de Epidemiologia e Bioestatística do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, em especial ao Dr. Eduardo Franco pelo processamento dos dados deste trabalho.

RESUMO

O trabalho apresenta a sobrevida atuarial de 161 pacientes com retinoblastoma tratados no Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente — São Paulo, quanto ao estágio da doença, sexo, lateralidade, tratamento prévio à admissão e período em que foram tratados. Os melhores resultados foram obtidos nos grupos de portadores de tumores intra-oculares, nos casos virgens de tratamento e nos que seguiram protocolos completos.

SUMMARY

The authors presented the actuarial survival rates from analysis of 161 retinoblastoma patients treated in A. C. Camargo Hospital — Antonio Prudente Foundation, São Paulo, accordly the stage of disease, sex, laterality, previous treatment and date of admission. Best results were obtained among the groups of intra-ocular tumors, no previous treatment and in that followed protocols.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRESLOW, N. — A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal pattern of consorship. *Biometrika*, 57: 579-94, 1970.
2. CAMPOS FILHO, N.; FRANCO, E. L. — KMSURV: análise univariada de dados de sobrevivência, em microcomputador baseado no sistema MS-DOS. Anais do 1º Congresso Brasileiro de Informática em Saúde. Campinas, 1986, p. 105.
3. CHILDRENS CANCER STUDY GROUP — Protocol CCG-961: unilateral retinoblastoma (RB). New York, 1977. Committe: WOLF, J. A.; BOESEL, C.; ELLSWORTH, R.; GALLIE, B.; MAURER, H.; TRETTER, T.; WARA, W.; LEIKIN, S.; DYMENT, P.; SATHER, H.; HAMMOND, D..
4. CHILDRENS CANCER STUDY GROUP — Protocol ICCG-962: extraocular retinoblastoma (RB). New York, 1978. Committe: WOLF, J. A.; BOESEL, C.; ELLSWORTH, R.; GALLIE, B.; MAURER, H.; TRETTER, P.; WARA, W.; LEIKIN, S.; DYMENT, P.; SATHER, H.; HAMMOND, D..
5. DE SUTTER, E.; HAVERS, W.; HÖPPING, W.; ZELLER, G. & ALBERTI, W. — The prognosis of retinoblastoma in terms of survival. A Computer assisted study. Part II. *Ophthalmic Paediatrics an Genetics*, 8(2): 85-8, 1987.
6. KAPLAN, E. L. MEIER, P. — Non parametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. stat. Ass.*, 53: 457-81, 1958.
7. MANTEL, N. — Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer chemother. Rep.*, 50: 163-70, 1966.
8. RUBIN, C. M.; ROBISON, L. L.; CAMERON, J. D.; WOODS, W. G.; NESBIT, M. E.; KRIVIT, W.; KIM, T. H.; LETSON, R. D.; RANSAY, N. K. C. — Intraocular retinoblastoma group V: an apralysis of prognostic factors. *J. Clin. Oncology*, 3(5): 680-85, 1985.
9. SHIELDS, J. A. & AUGSBURBER, J. J. — Current approaches to the diagnosis and management of retinoblastoma. *Survey of ophthalmology*, 25(6): 347-71, 1981.