



Tratamento e diagnóstico do retinoblastoma: uma revisão narrativa

Treatment and diagnosis of retinoblastoma: a narrative review

Tratamiento y diagnóstico de la retinoblastoma: una revisión narrativa

Rhuan Victor Moreira da Silva¹, Ana Clara Cardozo Barreira¹, Ana Júlia Ornellas de Melo¹, Ana Luiza Paixão Corrêa¹, João Pedro Innocencio de Castro¹, Julia Chedid Coelho¹, Marina Berçot da Silva¹, Pedro Henrique Roale Dias Marino¹, Renan Felipe Silva de Moura¹, Livia Oliveira Delgado Mota¹.

RESUMO

Objetivo: Revisar a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e o prognóstico do retinoblastoma com base em atualizações científicas. **Revisão bibliográfica:** O retinoblastoma consiste em um tumor intraocular raro associado à mutação do gene RB1, sendo o mais comum na infância. A leucocoria e o estrabismo são as principais manifestações da doença e o diagnóstico pode ser obtido por oftalmoscopia indireta, podendo, quando feito precocemente, elevar a chance de cura e a manutenção da visão. O tratamento da doença ainda precisa ser melhor elucidado, necessitando de uma avaliação individual com base na Classificação Internacional de Retinoblastoma (ICRB). As seguintes opções de tratamentos são utilizadas: Quimioterapia Intravenosa (IVC), Quimioterapia Intra-Arterial (IAC), Quimioterapia Intravítrea (IvitC), terapias de consolidação (crioterapia e Termoterapia Transpupilar [TTT]), terapias baseadas em radiação (Radioterapia Externa [EBRT], radioterapia em placas) e enucleação. **Considerações finais:** É evidente a importância das avaliações oftalmológicas nas crianças, tendo em vista ser a única maneira de garantir um diagnóstico precoce. Assim, quanto mais precoce a doença for detectada, melhor será o prognóstico.

Palavras-chave: Oftalmologia, Retinoblastoma, Câncer.

ABSTRACT

Objective: Review the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis of retinoblastoma based on scientific updates. **Bibliographic review:** Retinoblastoma is a rare intraocular tumor associated with RB1 gene mutation, being the most common in childhood. Leukocoria and strabismus are the main manifestations of the disease and the diagnosis can be obtained by indirect ophthalmoscopy, which, when performed early, can increase the chance of cure and maintenance of vision. The treatment of the disease still needs to be better elucidated, requiring an individual assessment based on the International Classification of Retinoblastoma (ICRB). The following treatment options are used: Intravenous Chemotherapy (IVC), intra-Arterial Chemotherapy (IAC), Intravitreal Chemotherapy (IvitC), consolidation therapies (cryotherapy and Transpupillary Thermotherapy [TTT]), radiation-based therapies (External Radiation Therapy [EBRT]), plaque radiotherapy) and enucleation. **Final considerations:** It is evident the importance of ophthalmological

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

evaluations in children, in view of being the only way to guarantee an early diagnosis. Thus, the earlier the disease is detected, the better the prognosis.

Key words: Ophthalmology, Retinoblastoma, Cancer.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la epidemiología, la fisiopatología, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico del retinoblastoma con base en las actualizaciones científicas. **Revisión bibliográfica:** La retinoblastoma es un tumor intraocular raro asociado a mutación del gen RB1, siendo el más frecuente en la infancia. La leucocoria y el estrabismo son las principales manifestaciones de la enfermedad y el diagnóstico puede obtenerse por oftalmoscopia indirecta, que, cuando se realiza de forma precoz, puede aumentar las posibilidades de curación y mantenimiento de la visión. El tratamiento de la enfermedad aún debe dilucidarse mejor, lo que requiere una evaluación individual basada en la Clasificación Internacional de Retinoblastoma (ICRB). Se utilizan las siguientes opciones de tratamiento: Quimioterapia Intravenosa (IVC), Quimioterapia Intraarterial (IAC), Quimioterapia Intravítrea (IvitC), terapias de consolidación (crioterapia y Termoterapia Transpupilar [TTT]), terapias basadas en radiación (Radioterapia Externa [EBRT]), radioterapia en placa) y enucleación.

Consideraciones finales: Es evidente la importancia de las evaluaciones oftalmológicas en niños, en vista de ser la única forma de garantizar un diagnóstico precoz. Por lo tanto, cuanto antes se detecte la enfermedad, mejor será el pronóstico.

Palabras clave: Oftalmología, Retinoblastoma, Cáncer.

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é tumor intraocular raro e também o mais comum da infância que atinge em torno de 1/20.000 nascidos vivos, sendo que 75% dos casos ocorrem nos três primeiros anos de vida das crianças. É uma doença associada à mutação do gene RB1, um gene de supressão tumoral. Essa patologia ocorre igualmente em homens e mulheres, não existindo preferência sexual. Os primeiros indícios da doença são reconhecidos pelos pais quando ainda lactentes, em que começam a perceber um brilho anormal nos olhos dos filhos, chamado de leucocoria, seguido de estrabismo, sendo os principais sinais de alarme que fomentam uma investigação (ANTONELI CBG, et al., 2004; RODRIGUES KES, et al., 2004; ORTIZ MV e DUNKEL IJ, 2016; DIMARAS H, et al., 2014).

O diagnóstico do retinoblastoma é evidenciado pela oftalmoscopia indireta após a dilatação farmacológica da pupila, não necessitando da confirmação histopatológica. No exame oftalmológico é detectado a presença de uma massa branco acinzentada. Quando o acometimento é bilateral, o diagnóstico pode ser precoce, porém, normalmente ocorre entre 18 e 20 meses de vida. A precocidade do diagnóstico amplia a chance de cura do câncer e manutenção da acuidade visual (BRASIL EA, et al., 2018).

O manejo do tratamento tem como objetivo manter a vida da criança, evitar doenças metastáticas e a preservar a visão. O tratamento está sempre em constante evolução e varia entre as partes do mundo. A busca do diagnóstico precoce sempre é essencial para a manutenção da sobrevida e com o passar dos anos, o refinamento das condutas terapêuticas melhorou significativamente a qualidade de vida dos pacientes, contando com muitas opções de tratamento disponíveis (ANCONA-LEZAMA D, et al., 2020).

Existe uma disparidade de prognósticos em relação aos países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Em países com renda média alta a taxa de sobrevida é próxima de 100%, entretanto, 80% dos casos ocorrem em países de baixa renda. A Ásia (53%) e a África (29%) são os locais com maior número de casos de retinoblastoma, colocando a sobrevida dos pacientes em torno de 30% a nível global (ANCONA-LEZAMA D, et al., 2020; ISHAQ H e PATEL BC, 2021).

Esse artigo teve como proposta elucidar por meio de uma revisão bibliográfica a epidemiologia, a fisiopatologia, o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico do retinoblastoma. Contribuindo para atualizações científicas para os médicos e acadêmicos de medicina.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia

O retinoblastoma possui uma incidência de aproximadamente 1/15-20.000 nascidos vivos. A patologia não possui preferência por gênero ou etnia, porém, é considerável a maior evidência de casos de retinoblastoma em populações que possuem altas taxas de natalidades e subdesenvolvidas. Aliado a isso, o bom prognóstico também se difere nos países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Em termos comparativos, enquanto na Ásia e África, cerca de 40-70% das crianças com retinoblastoma vão ao óbito, em países da Europa e da América do Norte, a mortalidade é de 3-5% (GUDISEVA HV, et al., 2019).

O retinoblastoma orbitário é relativamente mais comum nos países em desenvolvimento. Em um grande estudo multicêntrico recente do México, 18% de 500 pacientes apresentaram um retinoblastoma orbital. Um grupo de Taiwan relatou que 36% (42 de 116) de seus pacientes manifestaram com retinoblastoma orbital. A incidência é maior (40%, 19 de 43) no Nepal, com proptose sendo a manifestação clínica mais comum de retinoblastoma. No entanto, a incidência de retinoblastoma orbital é muito menor em nossa série da Índia (80 de 1.543, 0,5%) (HONAVAR SG, et al., 2017; SILVERA VM, et al., 2021).

Fisiopatologia

O retinoblastoma é um pequeno tumor redondo de células azuis que apresenta semelhança histológica com outros tumores do sistema nervoso infantil, incluindo neuroblastoma e meduloblastoma. O tumor é altamente proliferativo e se apresenta como um tumor maligno do globo ocular que se desenvolve por mutações de ambos os alelos do gene RB1. Mais de 1.000 mutações em RB1 foram identificadas e documentadas nos tumores do retinoblastoma, porém, apesar disso, uma pequena porção dos casos unilaterais não possuiu mutações RB1 identificadas, e com isso foram postuladas outras hipóteses para a patogênese do retinoblastoma (DIMARAS H e CORSON TW, 2019; MCEVOY JD e DYER MA, 2015).

A inativação de 2 alelos deste gene vem sendo abordada como a principal e inicial lesão genética para quase todos os quadros de retinoblastoma. A descoberta deste gene no braço longo do cromossomo 13q14 nos anos de 1980 confirmou que o mesmo foi o primeiro gene supressor de tumor, onde tanto no retinoblastoma hereditário como no não hereditário, as mutações bialélicas iniciam o crescimento do retinoblastoma. O gene, por sua vez, é responsável por codificar a proteína RB, a qual consiste em um fator de transcrição regulador negativo chave que governa a transição do ciclo celular da fase G₁ para S, bloqueando as interações dos fatores de transcrição E2F e DP de ligação ao DNA com o DNA. Pesquisadores buscam identificar e compreender lesões genéticas secundárias de forma a cooperar com a inativação do RB1 e com a consequente progressão do tumor (MCEVOY JD e DYER MA, 2015; DIMARAS H e CORSON TW, 2019; SILVERA VM, et al., 2021).

Até hoje entende-se que a perda funcional do gene RB1 é insuficiente para o desenvolvimento do retinoblastoma, mas que suas consequências, como a instabilidade genética causada no organismo do paciente portador, contribuem para outras alterações em genes secundários. Tem-se ainda que inativação de RB1 em outros tipos de câncer contribui para o desenvolvimento do retinoblastoma no mesmo paciente por perda da estabilidade genética citada assim como do controle do ciclo celular. Uma das consequências importantes e inesperadas da identificação do gene RB1 foi a descoberta de que essa via sofre mutação em praticamente todos os cânceres humanos (DIMARAS H e CORSON TW, 2019).

Diagnóstico

O retinoblastoma é um tumor maligno intraocular, classificado como o mais comum da infância. A cada 20.000 nascidos vivos nos Estados Unidos, 1 nasce com a doença. No Brasil, no município de São Paulo, entre 1969 a 1998, os coeficientes médios de incidência foram 8,7/milhão de meninos e 8,1/milhão de meninas. Embora não apresente grande relevância epidemiológica nos países desenvolvidos, há evidências de que, nos países em desenvolvimento este tumor advenha com uma frequência maior. Nesses locais, frequentemente o diagnóstico do retinoblastoma é tardio, em fases de evolução as quais já apresentam disseminação extraocular, comprometendo o prognóstico (RODRIGUES KES, et al., 2004).

O sucesso do tratamento do retinoblastoma depende das habilidades do pediatra em detectar a doença enquanto ainda se apresenta intraocular (estágio inicial), encaminhando o paciente de forma precoce para o oftalmologista afim de realizar o exame de fundo de olho. Além disso, com o intuito de garantir a qualidade de vida e, também, a função do olho acometido, é de grande importância a análise de um oncologista pediátrico para definir o estágio que a doença se encontra. É sabido que quanto mais precoce a confirmação diagnóstica, maiores são as chances de sobrevivência e de preservação da capacidade visual do paciente acometido (RODRIGUES KES, et al., 2004; ANTONELI CBG, et al., 2004).

Com o passar do tempo, foram sendo desenvolvidas inúmeras técnicas para o aprimoramento de diagnósticos no ramo oftalmológico. A tomografia de coerência óptica é uma delas, a qual por meio do exame, consegue estabelecer e visualizar mudanças na forma e caracterização de tecidos. Principalmente quando a retina e a papila do nervo óptico são envolvidos. Dessa forma, se torna um aparato crucial e promissor para detecção desse tipo de câncer, que muitas vezes, passa despercebido. Ela parte de um princípio não invasivo, a qual lança mão da interferometria de baixa coerência óptica, com o intuito de reproduzir o estado em que o tecido se encontra, tendo esta alta resolução para análise (PALAZZI MA, et al., 2015).

Eventualmente pessoas próximas à criança percebem um “brilho” diferente nos olhos do paciente e trazem esse achado à atenção do pediatra. A leucocoria (reflexo anormal da pupila à luz - reflexo do olho de gato) é o sinal mais frequente, logo seguido do aparecimento de estrabismo. São estipuladas algumas rotinas de exames para o melhor rastreamento da doença (ANTONELI CBG, et al., 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

No Brasil, todos os exames de rastreamento são oferecidos de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo eles oftalmoscopia indireta (teste do reflexo vermelho ou teste do olhinho) e a fundoscopia. É preconizado avaliações oftalmológicas periódicas em todos os pacientes pediátricos, independente de dispor de história familiar de retinoblastoma, rastreando alterações iniciais da doença, propiciando um possível diagnóstico precoce da neoplasia. Esse rastreamento corretamente realizado é a única maneira de garantir que sinais das fases iniciais da doença sejam detectados de forma precoce, viabilizando tratamentos potencialmente curativos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; BRASIL EA, et al., 2018).

Na prática clínica, realiza-se a avaliação oftalmológica ao nascer (Teste do reflexo vermelho) e avaliações futuras subsequentes com 1 ano de idade, 3 anos de idade e durante o período pré-escolar (entre 5 e 6 anos). Já para crianças com histórico familiar da doença, é aplicado um plano o qual permite uma avaliação mais intensa e atenciosa sugerindo-se de 4 em 4 meses até a criança completar 6 anos de vida (BRASIL EA, et al., 2018).

O grupo alvo para a doença, são crianças cuja faixa etária é bem precoce, podendo aparecer muitas vezes antes dos cinco anos. Ademais, pela sua gravidade, e por atingir crianças com pouca idade, é algo que intimida os responsáveis, abalando de forma psicológica toda a família. Porém, não há muito tempo para recorrer ao tratamento, uma vez que quanto mais cedo descobre o diagnóstico, maior é a probabilidade de a criança ser curada. Caso contrário, há grande risco de desenvolver metástase. É muito importante que se estabeleça uma íntima relação da família com a equipe de saúde, para que dúvidas, plano de tratamento e prognóstico sejam esclarecidos o quanto antes. O apoio à família nesse momento frágil e preocupante, é crucial para que se tenha um bom andamento e cura do caso (AMADOR DD, et al., 2018).

Tratamento

O tratamento do retinoblastoma ainda é uma questão complexa, que exige uma análise individual com base no estadiamento da Classificação Internacional de Retinoblastoma (ICRB), levando em consideração uma série de fatores como: aspectos psicológicos, sociais, financeiros e status de mutações germinativas. A ICRB divide o retinoblastoma em 5 grupos com base na extensão da doença e nas chances de sucesso do tratamento. Alguns fatores como o tamanho e a localização das lesões são levados em consideração para realizar o tratamento oftalmológico nos tumores intraoculares. Esses tumores intraoculares possuem boa taxa de cura e preservação da visão (SHIELDS CL, et al., 2014; ANTONELI CBG, et al., 2003).

As terapias usadas no momento garantem uma excelente taxa de sobrevivência desde que a doença seja identificada no estágio intraocular localizado, no entanto as terapias ainda mais recentes têm se dedicado a

promover melhorias adicionais na preservação do globo afim de obter melhores resultados da acuidade visual. O comprometimento do olho é levado em conta para a escolha o tratamento, existindo algumas alternativas entre métodos conservadores ou invasivos. Entre os principais tratamentos estão: Quimioterapia Intravenosa (IVC), Quimioterapia Intra-Arterial (IAC), Quimioterapia Intravítrea (IvitC), terapias de consolidação (crioterapia e Termoterapia Transpupilar [TTT]), terapias baseadas em radiação (Radioterapia Externa [EBRT], radioterapia em placas) e enucleação (SHIELDS CL, et al., 2014; BEZERRA DS, et al., 2017).

A quimioterapia IVC é essencial para o tratamento do retinoblastoma, geralmente são de 2 a 4 agentes quimioterápicos administrados mensalmente através de um cateter central ou periférico por 6-9 ciclos consecutivos. O esquema mais usado consiste na combinação de três drogas: vincristina, etoposídeo e carboplatina. As atuais indicações para IVC são: pacientes com doença bilateral, mutação germinativa confirmada, história familiar de retinoblastoma ou casos com suspeita de invasão do nervo óptico ou coróide. Além de desempenhar fator protetor contra um possível câncer secundário e metástases (SHIELDS CL, et al., 2014).

A quimiorredução é preconizada para a redução do volume tumoral e realização da terapêutica oftalmológico local, em detrimento da enucleação e radioterapia externa. A metástase pode estar associada em casos de tumor orbital ou invasão do tecido retrolaminar. Nesses casos, o tratamento quimioterápico adjuvante deve ser realizado (ANTONELI CBG, et al., 2003; BEZERRA DS, et al., 2017).

Uma outra possibilidade de tratamento seria a quimioterapia IAC, um procedimento de alto custo e complexidade, geralmente realizado em uma sala de angiografia por um neurocirurgião ou neurorradiologista, o procedimento consiste na aplicação de quimioterápicos específicos aplicados na artéria oftálmica através de um microcateter. As principais indicações de IAC são salvamento do globo em casos avançados e tumores refratários, sendo reservada para tratamento em pacientes com mais de 3 meses. A quimioterapia intravítrea também é uma alternativa de tratamento, suas indicações incluem presença de sementes vítreas refratárias ou recorrentes após outros tratamentos. Ela é utilizada principalmente como terapia de resgate do globo, quase nunca utilizada como terapia primária devido a sua eficácia limitada no tumor primário (ANCONA-LEZAMA D, et al., 2020).

As terapias focais são usadas em conjunto com IVC ou IAC para consolidação tumoral. A crioterapia e TTT são as terapias focais usadas atualmente. Ambas resultam em cicatrizes coriorretinianas e podem levar à redução do campo visual ou da acuidade visual se as lesões forem tratadas dentro da mácula. O tratamento de pequenos tumores e focos de sementes sub-retinianas ou pré-retinianas são suas principais indicações (FREITAS JAH, et al., 2014).

Mesmo com o tratamento da doença, é crucial continuar com consultas médicas periódicas e realização de exames, para evitar qualquer tipo de recorrência. É importante lembrar que o risco para ocorrência de metástases se dá justamente a um ou dois anos depois de ter executado o tratamento. Por isso, em casos de hereditariedade da doença, se faz necessário exames de ressonância magnética de crânio até a criança completar 5 anos. A cura só é estabelecida quando dois anos é completado, sem que haja recidivas da mesma. Portanto, criar a rotina de ir frequentemente ao médico oftalmologista deve ser adotada pelo resto da vida, visto que há riscos de desenvolver complicações futuras como catarata, neuropatia, retinopatia, entre outras (BRASIL EA, et al., 2018).

O tratamento do retinoblastoma visa salvar a vida do paciente, além do olho e da visão. Para um bom resultado depende do estágio da doença que o paciente apresenta. A conversa e o ensino ao paciente é muitas vezes essencial para o adequado resultado e melhora do quadro, devendo ser realizado de forma correta (ADEMOLA-POPOLA DS, et al., 2019).

Para manutenção da função visual dependerá da preservação ocular, do volume inicial do tumor, das relações anatômicas dos tumores com a mácula e com o disco óptico e também dos efeitos adversos dos tratamentos, como catarata e hemorragia vítrea. O prognóstico de sobrevida a longo prazo nas formas hereditárias é reservado, devido ao risco de desenvolver outras doenças malignas não oculares, favorecidas pela mutação no segundo alelo RB1 em diferentes tecidos. Tanto a quimioterapia quanto a radioterapia, utilizadas no tratamento, também aumentam as chances de desenvolvimento de outras neoplasias. Os

tumores mais frequentes encontrados são sarcomas osteogênicos do crânio e ossos longos, sarcomas de tecidos moles, melanomas cutâneos, tumores cerebrais e câncer de pulmão e mama (AERTS I, et al., 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, com o fato do retinoblastoma ter uma grande incidência global é muito importante que o médico esteja apto a fazer o correto diagnóstico de forma rápida ou referenciar o paciente para o especialista, percebendo os sinais e sintomas do paciente. A leucocoria e o estrabismo são alguns desses importantes sinais presentes. A agilidade do diagnóstico é essencial para que se tenha bom resultados no tratamento e um excelente prognóstico. Uma adequada avaliação oftalmológica é de suma importância para esse diagnóstico precoce. Dessa forma, os tratamentos irão se basear em quimioterapias (IVC, IAC e IvtC), terapias de consolidação e as baseadas em radiação e enucleação. Esse artigo é essencial para auxiliar os profissionais de saúde na conduta correta para o diagnóstico precoce e tratamento adequado do retinoblastoma.

REFERÊNCIAS

1. AERTS I, et al. Retinoblastoma. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2006; 1(31).
2. ANCONA-LEZAMA D, et al. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2020; 68(11): 2356-2365.
3. ANTONELI CBG, et al. O papel do pediatra no diagnóstico precoce do retinoblastoma. *Revista Associação Médica Brasileira*, 2004; 50(4): 400-402.
4. ANTONELI CBG, et al. Evolução da terapêutica do retinoblastoma. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 2003; 66(4): 401-408.
5. BEZERRA DS, et al. Retinoblastoma: contextualização dos principais achados literários. *Revista Temas em Saúde*, 2017; 17(3): 284-292.
6. BRASIL EA, et al. Retinoblastoma: atualização sobre avaliação diagnóstica e tratamento. *Acta Médica*, 2018; 39(2): 402-415.
7. DIMARAS H, et al. Retinoblastoma. *The Lancet*, 2012; 379(9824): 1436-1446.
8. FABIAN ID, et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *Jama Oncology*, 2020; 6(5): 685-695.
9. FREITAS JAH, et al. Descolamento da retina após tratamento do retinoblastoma, *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 2010; 69(4): 247-251.
10. ISHAQ H, PATEL BC. Retinoblastoma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Retinoblastoma: diagnóstico precoce previne cegueira infantil. 2022
12. ORTIZ MV, DUNKEL IJ. Retinoblastoma. *Journal of Child Neurology*, 2015; 31(2): 227-236.
13. RODRIGUES KES, et al., Atraso diagnóstico do retinoblastoma. *Jornal de Pediatria*, 2004; 80(6): 511-516.
14. SHIELDS CL, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2014; 25(5): 374-385.
15. GUDISEVA HV, et al. Next-Generation Technologies and Strategies for the Management of Retinoblastoma. *Genes (Basel)*, 2019; 10(12).
16. HONAVAR SG, et al. Orbital retinoblastoma: An update. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2017; 65(6): 435-442.
17. SILVERA VM, et al. Retinoblastoma: What the Neuroradiologist Needs to Know. *American Journal of Neuroradiology*, 2021; 42(4): 618-626.
18. DIMARAS H, CORSON TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review. *J Neurosci Res*, 2019; 97(1):29-44.
19. MCEVOY JD, DYER MA. Genetic and Epigenetic Discoveries in Human Retinoblastoma. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 2015; 20(3-4): 217-225.
20. PALAZZI MA, et al. Optical coherence tomography in the evaluation of macular retinoblastoma. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 2015; 74(5).
21. AMADOR DD, et al. The strength of information on retinoblastoma for the family of the child. *Acta Paulista de Enfermagem*, 2018; 31(1).
22. ADEMOLA-POPOOLA DS, et al. Contemporary management of retinoblastoma in the context of a low-resource country. *Niger Postgrad Med J*, 2019; 26(2): 69-79.