



## **Análise do tumor ocular mais comum na infância: retinoblastoma**

Analysis of the most common ocular tumor in childhood: retinoblastoma

Análisis del tumor ocular más frecuente en la infancia: retinoblastoma

Jéssica do Valle Rosa<sup>1</sup>, Emílio Conceição de Siqueira<sup>1</sup>.

### **RESUMO**

**Objetivo:** Analisar as características do retinoblastoma (RB). **Revisão bibliográfica:** ORB é o tumor intraocular maligno mais comum em crianças, causado por mutações no gene do retinoblastoma (*RB1*) situado no cromossomo 13q14.2. O RB afeta cerca de 1 em 16.000 nascidos vivos. A herança autossômica dominante é observada em 30 a 40% dos casos, enquanto o tipo esporádico não herdado é responsável pelos 60 a 70% restantes, sendo a idade média de diagnóstico de 1 ano para os casos hereditários e de 2 anos para o esporádico. Os principais sintomas são leucocoria e estrabismo. **Considerações finais:** O RB é altamente curável quando diagnosticado precocemente. Dessa forma, seu manejo perpassa por sua rápida identificação e tratamento adequado. O diagnóstico é clínico com o exame de fundo de olho, sendo a biopsia contra indicada. A terapêutica depende do grau de acometimento ocular ou sistêmico, podendo ser usadas crioterapia e fotocoagulação a laser para tumores de baixo risco ou quimioterapia intra-arterial, quimioterapia sistêmica e enucleação para casos mais avançados e metastáticos.

**Palavras-chave:** Retinoblastoma, Pediatria, Oftalmologia.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To analyze the characteristics of retinoblastoma (RB). **Bibliographic review:** RB is the most common malignant intraocular tumor in children, caused by mutations in the retinoblastoma gene (*RB1*) located on chromosome 13q14.2. RB affects about 1 in 16,000 live births. Autosomal dominant inheritance is observed in 30 to 40% of cases, while the non-inherited sporadic type is responsible for the remaining 60 to 70%, with the average age of diagnosis being 1 year for hereditary cases and 2 years for sporadic cases. The main symptoms are leukocoria and strabismus. **Final considerations:** RB is highly curable when diagnosed early. Therefore, its management involves rapid identification and appropriate treatment. Diagnosis is clinical with fundus examination, with biopsy being contraindicated. Therapy depends on the degree of ocular or systemic involvement, and cryotherapy and laser photocoagulation can be used for low-risk tumors or intra-arterial chemotherapy, systemic chemotherapy and enucleation for more advanced and metastatic cases.

**Keywords:** Retinoblastoma, Pediatrics, Ophthalmology.

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Analizar las características del retinoblastoma (RB). **Revisión bibliográfica:** RB es el tumor intraocular maligno más común en niños, causado por mutaciones en el gen del retinoblastoma (*RB1*) ubicado en el cromosoma 13q14.2. La RB afecta aproximadamente a 1 de cada 16.000 nacidos vivos. La herencia autosómica dominante se observa en el 30 al 40% de los casos, mientras que el tipo esporádico no hereditario es responsable del 60 al 70% restante, siendo la edad promedio de diagnóstico de 1 año para los casos hereditarios y de 2 años para los esporádicos. Los principales síntomas son leucocoria y

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

estrabismo. **Consideraciones finales:** La RB es altamente curable cuando se diagnostica tempranamente. Por tanto, su manejo pasa por una rápida identificación y tratamiento adecuado. El diagnóstico es clínico con el examen del fondo de ojo, estando contraindicada la biopsia. La terapia depende del grado de afectación ocular o sistémica, pudiendo utilizarse crioterapia y fotocoagulación con láser para tumores de bajo riesgo o quimioterapia intraarterial, quimioterapia sistémica y enucleación para casos más avanzados y metastásicos.

**Palabras clave:** Retinoblastoma, Pediatría, Oftalmología.

---

## INTRODUÇÃO

O retinoblastoma (RB) é um tumor que se desenvolve na retina, diagnosticado nos primeiros anos de vida de uma criança, afetando aproximadamente 1 em 16.000 a 20.000 nascidos vivos. O tumor é iniciado através da perda bialélica do gene supressor de tumor *RB1* em mais de 95% dos casos e se desenvolve após alterações genéticas/epigenéticas adicionais. Uma vez que o tumor se desenvolve, um reflexo pupilar branco conhecido como leucocoria é o primeiro sinal prontamente observado e é comumente detectado entre os pacientes. Outros sintomas comuns incluem estrabismo e inflamação (LAM M e SUH D, 2022).

O retinoblastoma não hereditário compreende a maioria dos casos (60%) com ambos *RB1* alelos mutados localmente na retina afetada. O retinoblastoma hereditário (40%) está associado a uma variante predisponente à linha germinativa *RB1* e subsequente inativação somática do outro alelo. Por esta razão, os casos de retinoblastoma não hereditário apresentam tumores unilaterais, ao contrário do retinoblastoma hereditário que muitas vezes se desenvolve bilateral e multifocalmente (KAWKHAW R e ROJANAPORN D, 2020).

A taxa de sobrevivência de cinco anos do RB atinge aproximadamente 96% nos Estados Unidos quando detectado precocemente e tratado prontamente; no entanto, em ambientes de baixa e média renda em todo o mundo, as taxas de sobrevivência diminuem significativamente devido à menor detecção e intervenção geral, resultando na disseminação do RB. Além disso, podem ocorrer complicações com a detecção tardia da doença, levando ao risco de invasão das estruturas circundantes (ou seja, nervo óptico, coróide e segmento anterior) e metástases para órgãos distais através da corrente sanguínea. Assim, o rastreio e o diagnóstico precoces são fundamentais na prevenção da perda visual e na diminuição do risco de morbidade e mortalidade (JABIR AR, et al., 2022; BORNFIELD N, et al., 2020).

Nesse contexto, torna-se fundamental o estudo e conhecimento acerca do RB a fim de propiciar educação em saúde a população, diagnóstico precoce e tratamento adequado visando preservar a vida e a acuidade visual. O objetivo do estudo foi analisar as características do retinoblastoma.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Definição e epidemiologia

Com a capacidade de converter energia eletromagnética/luminosa em energia elétrica, a retina atua como uma tela de transdução que permite a visualização de qualquer objeto à sua frente, transmitindo essa energia elétrica como impulso nervoso para os centros de funcionamento corticais. Ele cobre a parte mais interna do olho e hospeda vários tipos de células, como bastonetes e cones, que são essenciais para o seu bom funcionamento. Várias doenças como ruptura da retina, descolamento da retina, retinopatia diabética, degeneração macular, retinite pigmentosa, entre outras, têm sido associadas à retina e ao seu funcionamento prejudicado. Uma dessas doenças é o retinoblastoma, o tumor intraocular maligno mais comum em crianças, causado por mutações no gene do retinoblastoma (*RB1*) situado no cromossomo 13q14.2. Acredita-se que o retinoblastoma surge dos cones da retina, que possuem certas propriedades que os deixam bastante suscetíveis à tumorigênese (BYROJU VV, et al., 2023; CRUZ-GÁLVEZ CC, et al., 2022).

Globalmente, sabe-se que 1 em cada 16.000 a 20.000 nascidos vivos sofre de retinoblastoma com aproximadamente 8.000 novos casos diagnosticados a cada ano em todo o mundo, representando 11% dos

cânceres que se desenvolvem no primeiro ano de vida, sendo letal se não for tratado. Destes, 200 a 300 novos casos surgem apenas nos Estados Unidos e esta incidência não mudou em mais de 40 anos. Nos países de rendimento elevado (PAR), o retinoblastoma é considerado um cancro curável, com uma taxa de sobrevivência livre de doença de quase 100%. Isto é atribuído a vários fatores, incluindo criação de centros de referência especializados, decodificação da base genética da doença, formação de programas de triagem e introdução de quimioterapia. Nos PAR, o RB é uma doença curável e a atenção agora se voltou para a salvação dos olhos e a melhoria da qualidade de vida (ANCOMA-LEZAMA D, et al., 2020; BYROJU VV, et al., 2023; FABIAN ID, et al., 2020; CRUZ-GÁLVEZ CC, et al., 2022).

No entanto, o prognóstico nos países de rendimento baixo e médio (PRMI) é muitas vezes sombrio, onde mais de 80% dos casos globais ocorrem. As previsões indicam que a maioria dos casos de retinoblastoma surge na Ásia (53%), seguida pela África (29%), América Latina (8%), América do Norte (3%), e Europa (6%). Dada esta distribuição, a sobrevida global dos pacientes com RB é calculada em <30%. Este contraste é apoiado por dados publicados de países em desenvolvimento, onde a sobrevivência é relatada como sendo de 40% em países de baixa renda e 79% em países de renda média-alta. No Brasil a taxa de incidência do tumor é de cerca de 400 casos anualmente com a maioria dos diagnósticos realizado tardiamente em estágios avançados da doença. Isso decorre da baixa conscientização entre os pais, a incapacidade de pagar pelos cuidados e a escassez de recursos para exames oftalmológicos nos consultórios dos pediatras contribuíram para o atraso no reconhecimento dos sintomas do retinoblastoma. Além disso, instalações remotas de cuidados terciários, preconceitos de gênero, crenças religiosas e estigma social podem atrasar ou obstruir o diagnóstico precoce e o tratamento imediato. O atraso no diagnóstico é mais comum nos PMRI, resultando em crianças que apresentam retinoblastoma avançado (ou seja, combinações de proptose, olho vermelho, celulite orbitária e retinoblastoma extraocular) e, portanto, resultados mais desfavoráveis (ANCOMA-LEZAMA D, et al., 2020; BARROSO NSF, et al., 2022; FINGER PT e TOMAR AS, 2022).

O RB é resulta de uma mutação bialélica do gene do retinoblastoma no desenvolvimento de células da retina, seguindo o modelo de 2 acertos de inativação do gene supressor de tumor. A herança autossômica dominante é observada em 30 a 40% dos casos, enquanto o tipo esporádico não herdado é responsável pelos 60 a 70% restantes. O RB surge devido à inativação de ambos os alelos do gene supressor de tumor *Rb*, o que resulta em uma proteína *Rb* defeituosa (*pRb*) com subsequente comprometimento do ciclo celular e proliferação celular descontrolada. O retinoblastoma em sua forma hereditária, observada em até 50% dos pacientes, uma mutação germinativa é seguida por uma segunda mutação somática adquirida. Na forma não hereditária, duas mutações somáticas devem ocorrer no mesmo gene em uma única célula (CRUZ-GÁLVEZ CC, et al., 2022).

O retinoblastoma se origina na retina e pode apresentar crescimento endofítico na câmara vítrea; crescimento exofítico no espaço sub-retiniano; ou crescimento difuso e infiltrativo ao longo da retina. A maioria dos tumores demonstra crescimento endofítico e exofítico e pode causar descolamento de retina, bem como disseminação de tumor vítreo e sub-retiniano. O retinoblastoma hereditário é diagnosticado em uma idade média de 12 meses e a doença não hereditária aos 24 meses, com 80% diagnosticados antes dos 4 anos de idade (CRUZ-GÁLVEZ CC, et al., 2022; SILVERA VM, et al., 2021).

O retinoblastoma pode ser unilateral (60%) ou bilateral (40%). Os casos bilaterais são sempre hereditários e a idade média de diagnóstico é de 1 ano. Os casos de apresentação unilateral geralmente são não hereditários, entretanto 15% podem ser hereditários com idade média de apresentação de 2 anos. Todas as crianças com forma hereditária carregam mutação no gene RB1 (ROY SR, KALIKI S, 2021; PEELER CE e GONZALEZ E, 2022).

### **Quadro clínico, triagem e diagnóstico**

Os sinais mais comuns de RB são leucocoria, um reflexo branco visível através da pupila e estrabismo, olhos desalinhados. A leucocoria é o sinal de apresentação em 60% dos casos. A apresentação inicial é uma alteração do reflexo vermelho que, infelizmente muitas vezes, passa despercebida. Assim, o diagnóstico geralmente é feito em fases avançadas e está associado a um pior prognóstico. O segundo sinal precoce mais comum de retinoblastoma é o estrabismo, geralmente relacionado a um tumor macular. A consciência destes sinais precoces de cancro ocular é crucial para bons resultados para as crianças afetadas. No entanto, onde a consciência destes sinais é baixa e o acesso aos cuidados de saúde é difícil, o

RB é frequentemente diagnosticado tardiamente. Nesse caso, o sinal mais comum na apresentação pode ser a proptose, em que o tumor faz com que o olho se projete da órbita. Também podem ser observadas apresentações clínicas menos comuns, geralmente indicando formas avançadas (buphalmia, glaucoma neovascular ou inflamação orbital) (CRUZ-GÁLVEZ CC, et al., 2022; DIMARAS H e CORSON TW, 2019).

O retinoblastoma não afeta apenas o paciente, mas pode afetar toda a família. Um estudo com 138 pais de crianças com retinoblastoma usando índices padronizados de avaliação psicológica auto-relatados demonstrou que a maioria dos pais apresenta depressão (73%), ansiedade (64%) e/ou estresse (100%). A depressão parental grave é mais comumente observada em crianças que apresentam retinoblastoma multifocal e naquelas com menor escolaridade e história prévia de depressão. Esses dados enfatizam que o estado psicológico da família é uma consideração importante no manejo de uma família com retinoblastoma. Outra pesquisa com pacientes com comprometimento da acuidade visual com RB mostrou a depressão era comum em pacientes, variando de uma prevalência de 24 a 34% em serviços clínicos e de reabilitação. Dessa forma, aconselha-se que esta questão deva ser prontamente reconhecida e abordada com cada paciente (SHIELDS CL, et al., 2023).

O diagnóstico médico de retinoblastoma é baseado nas características clínicas dos tumores visíveis no olho após a dilatação da pupila, geralmente realizado sob anestesia. O fundo colorido de campo amplo, o segmento anterior e a fotografia externa facilitam o monitoramento serial. Isso difere do diagnóstico de outros tipos de câncer, onde geralmente é necessária a confirmação histológica por biópsia. A biópsia de RB não é recomendada, pois pode induzir disseminação e disseminação extraocular ao longo do trato da agulha. A ultrassonografia ocular bidimensional e a ressonância magnética podem ser úteis para diferenciar o retinoblastoma de outras causas de leucocoria e na avaliação da extensão extraescleral e extraocular em crianças com retinoblastoma intraocular avançado (DIMARAS H e CORSON TW, 2019; SILVERA VM, et al., 2021).

Pacientes com suspeita de extensão extraocular por imagem ou patologia de alto risco no olho enucleado (ou seja, invasão maciça da coróide ou envolvimento da esclera ou do nervo óptico além da lâmina cribrosa) podem precisar ser avaliados quanto à presença de doença metastática. Pacientes que apresentam essas características patológicas no olho enucleado apresentam alto risco de desenvolver metástases. Nestes casos, os seguintes procedimentos podem ser realizados: cintilografia óssea, aspiração e biópsia de medula óssea e punção lombar (CRUZ-GÁLVEZ CC, et al., 2022).

Em crianças com história familiar positiva de retinoblastoma, a triagem precoce por exame de fundo de olho é realizada sob anestesia geral em intervalos regulares. Os exames são realizados de acordo com um cronograma baseado no risco absoluto estimado, determinado pela identificação da mutação *RB1* na família e pela presença da mutação *RB1* na criança. Os bebês nascidos de pais afetados passam por um exame oftalmológico dilatado sob anestesia o mais rápido possível, no primeiro mês de vida, e é realizada uma avaliação genética. Bebês com teste genético positivo são examinados mensalmente sob anestesia. Nos bebês que não desenvolvem a doença, os exames mensais continuam durante todo o primeiro ano. A frequência desses exames pode ser diminuída progressivamente durante o segundo ano e anos subsequentes. A triagem de crianças com histórico familiar positivo de retinoblastoma pode melhorar seu prognóstico, em termos de preservação do globo e uso de tratamentos de resgate ocular menos intensivos (JABIR AR, et al., 2022; ALALI A, et al., 2018).

## Tratamento

O tratamento do retinoblastoma visa principalmente salvar a vida do paciente e, em seguida, seu globo e visão. Embora o retinoblastoma seja o câncer mais curável e com alta taxa de sobrevivência, o RB avançado limita a recuperação do globo e da visão e arrisca a vida do paciente devido à metástase (KAWKHAW R e ROJANAPORN D, 2020).

O tratamento de escolha para o retinoblastoma depende em grande parte do estadiamento da Classificação Internacional de Retinoblastoma (ICRB), a presença ou ausência de fatores clínicos extraoculares, resultados de testes de linha germinativa, situação psicossocial familiar e recursos institucionais disponíveis. Existem 5 grupos na classificação do ICRB: grupos A e B representam tumores localmente limitados à retina (diferenciação de acordo com a espessura do tumor/distância da fóvea/nervo óptico); grupo demonstra propagação local; grupo D denota disseminação difusa (sub-retiniana e/ou vítrea)

e grupo E é ampla disseminação além disso (ANCOMA-LEZAMA D, et al., 2020; SCHWEIGER B, et al., 2022).

Uma avaliação inicial aprofundada da doença é importante para decidir a extensão do tratamento desejado e evitar efeitos colaterais desnecessários. Mesmo antes de examinar o paciente, uma história completa é de extrema importância. Por exemplo, uma história familiar positiva deve levantar a suspeita de uma mutação germinativa e pode exigir que a criança seja submetida a quimioterapia sistêmica para prevenir o pineoblastoma, mesmo que a doença se apresente unilateralmente. O teste genético é aconselhável em todos os casos de retinoblastoma, tanto para o paciente como para o resto da sua família nuclear, se a doença germinativa for confirmada. Todos os pacientes devem ser submetidos a uma ressonância magnética (RM) simples de alta resolução e com contraste do cérebro e das órbitas, com atenção cuidadosa para pinoblastoma ou quaisquer características de invasão do nervo óptico. Tipicamente, hemograma completo, amostra de urina e exame físico geral são realizados pelo oncologista pediátrico. A primeira visita ao consultório é geralmente complementada com um exame cuidadoso sob anestesia, onde o estadiamento do ICRB é confirmado e o primeiro tratamento pode ser aplicado (ANCOMA-LEZAMA D, et al., 2020).

O risco de disseminação tumoral aumenta à medida que os tumores em crescimento invadem o nervo óptico e o tecido coróide altamente vascularizado. As células tumorais podem se espalhar para a cavidade craniana, ossos, medula óssea ou nódulos linfáticos. Uma importante característica histológica examinada em globos enucleados e considerada um fator de alto risco para metástases distais é a invasão retrolaminar do nervo óptico, incluindo o tumor na margem cirúrgica e a invasão maciça da coróide com  $\geq 3$  mm de diâmetro. A invasão tumoral no segmento anterior e qualquer grau de invasões concomitantes não maciças da coróide e do nervo óptico pré-laminar / laminar são consideradas fatores de risco prognóstico. Estas características histopatológicas de alto risco são indicações para quimioterapia adjuvante na maioria das clínicas (KAWKHAW R e ROJANAPORN D, 2020; KALIKI S, et al., 2022).

A crioterapia e a fotocoagulação a laser são opções de tratamento local de primeira linha para tumores de baixo risco. Para tumores maiores ou que envolvem a mácula, a quimioterapia sistêmica pode ser usada para primeiro reduzir o tumor a um tamanho mais passível de terapia focal, uma estratégia conhecida como “quimiorredução”. Para tumores de risco moderado a alto, outras opções quimioterápicas podem ser consideradas, incluindo quimioterapia intra-arterial (IAC) e quimioterapia intravítrea. No IAC, a quimioterapia é administrada através de uma cânula avançada até a artéria oftálmica com o objetivo de aumentar a concentração do medicamento no local do tumor e, ao mesmo tempo, reduzir a exposição sistêmica. O tratamento com IAC preserva o globo em 86% dos casos iniciais de retinoblastoma, mas a taxa de salvamento ocular cai para 57% na doença avançada. A quimioterapia intravítrea, na qual a quimioterapia é injetada no vítreo, é mais comumente usada para tratar sementes vítreas refratárias ao IAC ou à quimioterapia sistêmica. Alcança o controle de sementes em 95% dos casos, com uma taxa de salvamento ocular de 90,4%. O risco de disseminação do tumor devido à penetração intravítrea foi considerado insignificante, permitindo que a quimioterapia intravítrea seja usada com mais frequência em conjunto com o IAC. Em comparação com o IAC sozinho, a combinação resulta em um tempo mais curto para a regressão, menos recorrências e um aumento na taxa de salvamento do globo (LAM M e SUH D, 2022; MANRIQUE M, et al., 2021).

Nos casos de retinoblastoma refratários a essas medidas de conservação do globo e com baixo potencial visual, e nos casos de tumores grandes e avançados que também apresentam potencial de visão prejudicado, a enucleação é indicada. A quimioterapia sistêmica é algumas vezes usada como tratamento adjuvante para casos que se estenderam para além do globo e representam uma ameaça metastática. Finalmente, a quimioterapia sistêmica também é usada para doenças metastáticas, às vezes como um componente da terapia multimodal intensa (LAM M e SUH D, 2022).

O aconselhamento genético é parte integrante do manejo de pacientes com retinoblastoma e de suas famílias, independentemente da apresentação clínica. O aconselhamento inclui uma discussão sobre as

principais formas de retinoblastoma, o que ajuda os pais a compreender as consequências genéticas de cada forma de retinoblastoma e a estimar o risco de doença nos membros da família. O aconselhamento também inclui orientação para o rastreamento adequado tanto para os pacientes como para as suas famílias, especialmente se o risco de desenvolver uma segunda malignidade primária aumentar (LIN FY e CHINTAGUMPALA MM, 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O RB é altamente curável quando diagnosticado precocemente. Dessa forma, seu manejo perpassa por sua rápida identificação e tratamento adequado. O diagnóstico é clínico com o exame de fundo de olho, sendo a biopsia contra indicada. A terapêutica depende do grau de acometimento ocular ou sistêmico, podendo ser usadas crioterapia e fotocoagulação a laser para tumores de baixo risco ou quimioterapia intra-arterial, quimioterapia sistêmica e enucleação para casos mais avançados e metastáticos.

## REFERÊNCIAS

1. ALALI A, et al. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2018; 7(3): 160-168.
2. ANCOMA-LEZAMA D, et al. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol*, 2020; 68(11): 2356-2365.
3. BARROSO NSF, et al. Complicações do diagnóstico tardio do retinoblastoma: uma revisão integrativa da literatura. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 2022; 11: e06111133291.
4. BORNFIELD N, et al. Retinoblastoma. *Ophthalmologe*, 2020; 117(4): 389-402.
5. BYROJU VV, et al. Retinoblastoma: present scenario and future challenges. *Cell Commun Signal*, 2023; 21(1): 226.
6. CRUZ-GÁLVEZ CC, et al. Retinoblastoma: Review and new insights. *Front Oncol*, 2022; 12: 963780.
7. DIMARAS H e CORSON TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review. *J Neurosci Res*, 2019; 97(1): 29-44.
8. FABIAN ID, et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol*, 2020; 6(5): 685-695.
9. FINGER PT e TOMAR AS. Retinoblastoma outcomes: a global perspective. *Lancet Glob Health*, 2022; 10(3): 307-308.
10. JABIR AR, et al. Detection and Diagnosis of Retinoblastoma: Can Mobile Devices Be the Next Step Toward Early Intervention? *Cureus*, 2022; 14(10): e30074.
11. KALIKI S, et al. Defining High-risk Retinoblastoma: A Multicenter Global Survey. *JAMA Ophthalmol*, 2022; 140(1): 30-36.
12. KAWKHAW R e ROJANAPORN D. Retinoblastoma: Etiology, Modeling, and Treatment. *Cancers (Basel)*, 2020; 12(8): 2304.
13. LAM M e SUH D. Screening, Diagnosis, and Treatment of Pediatric Ocular Diseases. *Children (Basel)*, 2022; 9(12): 1939.
14. LIN FY e CHINTAGUMPALA MM. Neonatal Retinoblastoma. *Clin Perinatol*, 2021; 48(1): 53-70.
15. MANRIQUE M, et al. Update on the Treatment of Retinoblastoma. *Neoreviews*, 2021; 22(7): 423-437.
16. PEELER CE e GONZALEZ E. Retinoblastoma. *N Engl J Med*, 2022; 386(25): 2412.
17. ROY SR e KALIKI S. Retinoblastoma: A Major Review. *Mymensingh Med J*, 2021; 30(3): 881-895.
18. SILVERA VM, et al. Retinoblastoma: What the Neuroradiologist Needs to Know. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021; 42(4): 618-626.
19. SCHWEIGER B, et al. Imaging of retinoblastoma: Current state-of-the-art and future prospects. *Radiologie (Heidelb)*, 2022; 62(12): 1067-1074.
20. SHIELDS CL, et al. Retinoblastoma: emerging concepts in genetics, global disease burden, chemotherapy outcomes, and psychological impact. *Eye (Lond)*, 2023; 37(5): 815-822.