



Diagnóstico precoce do retinoblastoma em pacientes pediátricos: uma revisão de literatura

Early diagnosis of retinoblastoma in pediatric patients: a literature review

Diagnóstico precoz de retinoblastoma en pacientes pediátricos: una revisión de la literatura

Larissa Silvestre Teixeira Rocha^{1*}, Patrício Clemer Alonso Ramalho¹, Julia Nespoli Dal-Ry¹, Júlia Couto Villar², Victória Oliozi dos Santos², Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os métodos diagnósticos do RB em crianças, relacionando com a idade e gênero. Avaliando, assim, a existência de um padrão diagnóstico preconizado. **Métodos:** A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Directory of Open Access Journals. Os descritores utilizados foram “Retinoblastoma” e “Cancer Early Diagnosis”. Os critérios de inclusão foram artigos newspaper article, randomized controlled trial, clinical study, *clinical trial* ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol e no intervalo de 2017 a 2022. **Resultados:** O RB é um câncer que surge da retina imatura. O diagnóstico pode ser baseado no exame oftalmoscópico, USG, TC e RM. **Considerações Finais:** De fato, de acordo com o presente estudo, o principal método diagnóstico é a TC sendo o mais fidedigno e rápido no diagnóstico. Além disso, sexo feminino é o mais prevalente de diagnóstico e em relação a idade de diagnóstico pode acontecer entre três semanas a 25 anos.

Palavras-chave: Retinoblastoma, Diagnóstico precoce de câncer, Criança.

ABSTRACT

Objective: To analyze the diagnostic methods of RB in children, relating them to age and gender. Evaluating, thus, the existence of a recommended diagnostic pattern. **Methods:** The methodological approach of this work proposes a compilation of bibliographic research with a qualitative approach and descriptive character through an integrative literature review in the National Library of Medicine, Virtual Health Library and Directory of Open Access Journals databases. The descriptors used were “Retinoblastoma” and “Cancer Early Diagnosis”. Inclusion criteria were newspaper article articles, randomized controlled trial, clinical study, clinical trial clinical

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ. *E-mail: larissasilvestret@gmail.com

² Faculdade de medicina de Campos, Campos dos Goytacazes – RJ.

trials, randomized or non-randomized, case-control studies, cohort study, open access, published in English, Portuguese, Spanish and within the 2017 to 2022. **Results:** RB is a cancer that arises from the immature retina. Diagnosis can be based on ophthalmoscopic examination, USG, CT and MRI. **Final Considerations:** In fact, according to the present study, the main diagnostic method is CT, being the most reliable and quickest in the diagnosis. In addition, female sex is the most prevalent diagnosis and age at diagnosis can occur between three weeks and 25 years.

Key words: Retinoblastoma, Cancer early diagnosis, Child.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los métodos diagnósticos de RB en niños, relacionándolos con la edad y el sexo. Evaluando, así, la existencia de un patrón diagnóstico recomendado. **Métodos:** El enfoque metodológico de este trabajo propone una recopilación de investigaciones bibliográficas con enfoque cualitativo y carácter descriptivo a través de una revisión integrativa de la literatura en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual en Salud y Directorio de Revistas de Acceso Abierto. Los descriptores utilizados fueron "Retinoblastoma" y "Diagnóstico temprano de cáncer". Los criterios de inclusión fueron artículos de periódicos, ensayos controlados aleatorizados, estudios clínicos, ensayos clínicos, ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, acceso abierto, publicados en inglés, portugués, español y entre 2017 y 2022. **Resultados:** El RB es un cáncer que surge de la retina inmadura. El diagnóstico puede basarse en el examen oftalmoscópico, USG, CT y MRI. **Consideraciones finales:** De hecho, según el presente estudio, el principal método diagnóstico es la TC, siendo el más fiable y rápido en el diagnóstico. Además, el sexo femenino es el diagnóstico más prevalente y la edad al diagnóstico puede darse entre las tres semanas y los 25 años.

Palabras clave: Retinoblastoma, Diagnóstico precoz del cáncer, Niño.

INTRODUÇÃO

O Retinoblastoma (RB) representa 3% de todos os cânceres infantis e é a malignidade intraocular mais comum da infância. O reflexo do olho branco, também conhecido como leucocoria, é o sinal mais comum, seguido pelo estrabismo. É um tumor sólido incomum diagnosticado em bebês e crianças pequenas com uma taxa de sobrevivência de 95% quando diagnosticado precocemente. No entanto, este tumor pode causar baixa visão, cegueira ou perda de vida, se não diagnosticado precocemente (CANALES IM, 2020).

A maioria dos casos de RB do mundo são encontrados na Ásia e na África, enquanto a maioria dos centros de tratamento estão na América e na Europa. De fácil detecção pelos cuidadores como um reflexo de olho de gato branco brilhante à noite ou quando capturado na câmera. Os profissionais de saúde no nível de atenção primária podem detectar RB no início da vida se o teste do reflexo vermelho e/ou os testes de estrabismo (Hirschberg) forem implantados como parte das verificações de bem-estar feitas especialmente durante a vacinação de rotina e clínicas de puericultura nos primeiros 24 meses de vida (PANDEY AN, 2014).

Entre 60% e 75% dos casos são esporádicos, o que significa que uma célula sofre mutação e começa a se multiplicar descontroladamente. Este tipo de RB é mais comumente encontrado em crianças acima de um ano de idade. O restante dos casos é hereditário, e a criança tem uma mutação em um gene supressor de tumor encontrado em todas as suas células. Normalmente, essa mutação é transmitida de um dos pais, embora também possa ser uma nova mutação que começa com o paciente e é transmitida aos seus descendentes (MORENO F, et al., 2014; CHANTADA GL, et al., 2014).

A patogênese da doença parece incluir uma desativação mutacional de ambos os alelos do gene supressor RB (RB1), que está localizado no cromossomo 13q14. No tipo hereditário, uma mutação na linhagem germinativa altera um alelo em todas as células, e então uma mutação somática altera o outro alelo nas células da retina da criança, resultando em câncer. O tipo não hereditário provavelmente envolve mutações somáticas em ambos os alelos da célula retiniana (WADDELL KM, et al., 2015).

Em países de poucos recursos, os pacientes com a patologia avançada chegam aos poucos hospitais que possuem instalações adequadas para o tratamento dessa lesão. Fatores que atenuam a prestação de cuidados de alta qualidade incluem falta de conscientização por parte dos pais e profissionais de saúde, falha de sistemas religiosos e culturais que promovem otimismo, sistema de transporte inadequado, cobertura de seguro de saúde deficiente e colapso do apoio social sistema (DIMARAS H, et al., 2015; ANTONELI CBG, et al., 2003).

O diagnóstico precoce traz melhores resultados, sendo assim, os prestadores de cuidados primários pediátricos são fundamentais na detecção de achados de visão anormais porque podem realizar o necessário para a detecção precoce (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar os métodos diagnósticos do RB em crianças, relacionando com a idade e gênero. Avaliando, assim, a existência de um padrão diagnóstico preconizado.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Directory of Open Access Journals* (DOAJ).

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “*Retinoblastoma*” e “*Cancer Early Diagnosis*” utilizando o operador booleano “*and*”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

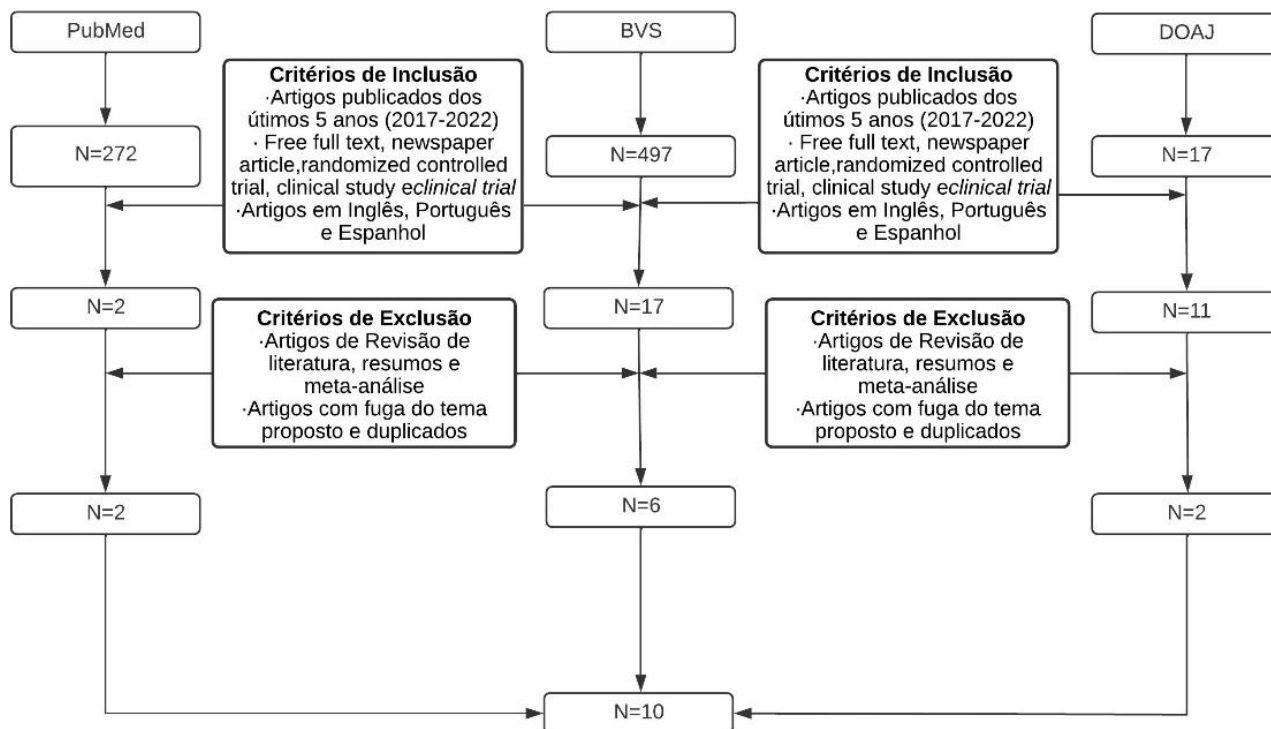
Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como newspaper article, randomized controlled trial, clinical study e *clinical trial*. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português e espanhol. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2017 a 2022.

Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e metanálise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre o diagnóstico de retinoblastoma.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 789 artigos. Foram encontrados 272 artigos na base de dados PubMed, 497 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e 17 artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados dois artigos na base de dados PubMed, dois artigos no DOAJ e seis artigos na BVS, totalizando para análise completa 10 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Rocha LST, et al., 2022.

Os 10 artigos selecionados, foram avaliados os resultados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, principais métodos diagnósticos da RB, principal sexo e faixa etária conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados e principais conclusões das prescrições em relação ao sexo e faixa etária abordada.

Autor e ano	N	Método diagnóstico	Sexo	Idade
Al-Haddad C, et al. (2019)	1	Exame de fundo de olho	-	2 a 5 anos
Fernandes H, et al. (2018)	1	Angiografia fluoresceínica, Ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética	Feminino	18 meses
Friedman DN, et al. (2020)	47	Ressonância magnética	Feminino	8 a 25 anos
González RL, et al. (2018)	1	Exame do fundo de olho	Masculino	11 anos
Lukamba RM, et al. (2018)	119	Ultrassonografia e tomografia computadorizada	Masculino	< 18 anos
Mattosinho CCS, et al. (2017)	94	International Retinoblastoma Staging System	Feminino	-
Park K, et al. (2019)	1	tomografia de coerência óptica de domínio espectral	Feminino	3 semanas
Parma D, et al. (2017)	34	Teste genético	-	2meses a 2 anos
Silvera VM, et al. (2021)	1	Tomografia de coerência óptica	-	>1 ano
Zhang L, et al. (2018)	65	ressonância magnética	Masculino	18 meses

Fonte: Rocha LST, et al., 2022.

Dos dez artigos selecionados, três artigos relatam como principal método diagnóstico para o RB a Ressonância Magnética (RM). Há quatro artigos que relatam a respeito da Tomografia Computadorizada

(TC) como primeira escolha de diagnóstico, sendo apenas dois deles específico como tomografia de coerência óptica de domínio espectral. Dois artigos relatam a respeito da Ultrassonografia (USG) como melhor método e dois artigos também relatam a respeito do Exame de Fundo de Olho (EFO). Apenas um artigo relata a angiografia fluoresceínica, International Retinoblastoma Staging System (IRSS) e teste genético.

Dentre os 10 artigos, apenas sete relatam a respeito do sexo predominante no diagnóstico, sendo quatro artigos diagnosticado no sexo feminino e três no sexo masculino. Além disso, nove artigos relatam a idade do diagnóstico, sendo entre o período de três semanas a 25 anos.

DISCUSSÃO

RB é um câncer que se desenvolve na retina imatura. Leucocoria, reflexo pupilar esbranquiçado, estrabismo e, menos frequentemente, inflamação e deficiência visual são alguns dos sintomas e sinais mais comuns. O diagnóstico é baseado em um exame de oftalmoscopia, USG, TC e RM. Fotocoagulação, crioterapia e radioterapia podem ser usadas para tratar pequenos tumores e doenças bilaterais. O enucleação é um tratamento para tumores avançados e alguns dos maiores. A quimioterapia às vezes é usada para reduzir o tamanho de um tumor ou para tratar tumores que se espalharam além do olho (FRIEDMAN DN, et al., 2020; PARMA D, et al., 2017).

Na RM, que normalmente requer sedação profunda ou anestesia, o tumor é hiperintenso em T1. Isso é aprimorado com gadolínio com ou sem saturação de gordura. A saturação de gordura é encontrada na melhora do realce do tumor e a detecção de infiltração pós-laminar do nervo óptico, enquanto a qualidade da imagem e a detecção de invasão da coróide foram melhores sem saturação de gordura e hipointensa em imagens ponderadas em T2 (PARK K, et al., 2019; MATTOSINHO CCS, et al., 2017).

A RNM é útil para determinar o tamanho do tumor intraocular em RB, e o tamanho mostrou uma forte e preditiva associação com invasão pós-laminar e maciça da coróide por células tumorais. A sensibilidade da RM com intervalo de confiança de 95% em uma meta-análise de 574 olhos ficou entre 59% e 88% e a especificidade entre 72% e 99%. No entanto, um nervo óptico pré-operatório de tamanho normal na RNM pode não ser útil para prever a invasão do nervo óptico (LUKAMBA RM, et al., 2018).

A RNM tem um papel essencial para pacientes com RB orbital, se houver evidência de envolvimento do nervo óptico, pode-se iniciar o tratamento da doença com quimioterapia, sendo também benéfica no monitoramento da recorrência a partir de 3 meses após a enucleação. Além disso, a RNM é particularmente usada para descartar doença trilateral/intracraniana com envolvimento da glândula pineal conhecido por ter prognóstico ruim e a estratégia de tratamento mudará de acordo (ZHANG L, et al., 2018; FERNANDES H, et al., 2018; GONZÁLEZ RL, et al., 2018).

A maioria dos tipos de câncer exige a realização de uma biópsia para confirmar o diagnóstico. No entanto, por dois motivos, não são realizadas biópsias para diagnosticar RB. Para começar, a remoção de uma amostra de um tumor do olho não pode ser feita sem colocar em risco o olho, e também há o risco de espalhar células cancerígenas para além do olho. Em segundo lugar, pode ser diagnosticada com precisão por meio de exames oftalmológicos e de imagem (AL-HADDAD C, et al., 2019; SILVERA VM, et al., 2021).

O RB pode se desenvolver no ponto lombar do nervo oftálmico, que conecta o olho ao cérebro. Célula cancerígenas pode ser encontrada em amostra de líquido cefalorraquidiano, que envolve o cérebro e a medula espinhal, caso o tumor tenha se espalhado para a superfície do cérebro. A maioria das crianças não precisa de um soco lombar. Somente quando há suspeita de metástase cerebral é que esse procedimento é realizado. Essa verificação geralmente é realizada com a criança sedada para garantir que ela não fique agitada durante todo o procedimento. Uma pequena agulha é inserida entre os ossos da coluna vertebral inferior para extrair uma pequena quantidade de líquido cefalorraquidiano, que é então enviado para análise (SHEEHAN AP, 2020).

Uma aspiração medular óssea e biópsia podem ser utilizadas para verificar se a doença se espalhou para a medula óssea. Esses exames só são necessários se houver suspeita de que a doença tenha se espalhado pela corrente sanguínea até a medula óssea. Os exames geralmente são realizados ao mesmo tempo. As

amostras geralmente são retiradas do osso da pelve, mas em alguns casos podem vir de fora ou de outros ossos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A pele acima do quadril e a superfície do osso podem ser anestesiadas localmente durante a aspiração medular óssea. Uma agulha fina é inserida no osso para aspirar uma pequena quantidade de líquido da medula óssea. Biópsia da medula óssea é sempre efetiva após aspiração. Um pequeno pedaço de medula óssea é removido com uma agulha um pouco maior. Concluída a biópsia, é colocada uma compressa no local para evitar sangramento e as amostras são enviadas para análise (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ), 2021).

Os exames de imagem auxiliam na localização de uma lesão e são bastante úteis para determinar a extensão da doença, que é chamada de estase do câncer. Ao contrário da maioria dos exames diagnósticos por imagem, a USG é uma técnica que não utiliza radiação ionizante na formação da imagem. Ela emprega ondas sonoras de ultra alta frequência que produzem imagens em tempo real de órgãos, tecidos e fluxo sanguíneo no corpo (BUTROS LJ, et al.,2002).

A USG pode ser útil para determinar o diagnóstico. Causa desconforto e não expõe a criança à radiação, mas ela pode precisar ser sedada para que o médico possa examinar os olhos da criança adequadamente. Quando os tumores são grandes e impedem que os médicos vejam dentro do olho, um exame de ultrassom pode ser muito útil e permite que os médicos vejam através dos tecidos (ABRAMSON DH, et al.,2003).

O RM é um método de diagnóstico baseado em imagem que usa ondas eletromagnéticas para criar imagens que podem ser criadas para determinar o tamanho e a localização de um tumor, bem como a presença de metástases. Assim como na tomografia, o contraste intravenoso pode ser usado para obter informações mais detalhadas sobre os órgãos, mas com menor frequência (BUTROS LJ, et al.,2002).

A TC é uma técnica de diagnóstico por imagem que utiliza raios X para visualizar pequenas fatias em regiões do corpo, girando o tubo emissor ao redor do paciente. O equipamento inclui uma mesa de exame onde o paciente está sentado para o exame. Essa mesa desacelera para o interior aberto do equipamento, não dando sensação de claustrofobia. Alguns exames de tomografia são realizados em duas etapas: sem contraste e com contraste. Quando se trata de melhorar o delineamento das estruturas corporais e tornar o diagnóstico mais preciso, a administração de contraste endovenoso deve ser utilizada. (MENDES WL,2002).

O Teste do Reflexo Vermelho (TRV) é utilizado para detectar alterações na coloração da retina causadas por tumores intraoculares, catarata, que é uma alteração na transparência do cristalino, glaucoma, que pode resultar em alteração na transparência da córnea e toxoplasmose, que é uma mudança na transparência da víscera (CASTILLO BVJR e KAUFMAN L, 2003).

Os pediatras desempenham um papel importante no diagnóstico dos tumores oculares porque são eles que reconhecem os primeiros sinais de problemas oculares, que por vezes não são visíveis aos pais. É fundamental reconhecer os sintomas e sinais e encaminhar a criança para uma avaliação e tratamento de terapia ocupacional o mais rápido possível, se necessário. Também é responsabilidade do pediatra informar os pais sobre anormalidades visuais como estrabismo e leucocoria (RODRIGUES KES, et al.,2004).

Quando a luz é direcionada diretamente para a pupila de um olho normal, o espaço pupilar aparece como um brilho homogêneo de cor vermelho alaranjado, conhecido como reflexo vermelho. Este é um reflexo da vasculatura coroidal e pigmentação retinóide. Os sintomas e sinais do RB são determinados pelo seu tamanho e localização. A leucocoria é um tumor que cresce ou se infiltra na retina, interrompendo a reação vermelha quando a luz é enviada ao olho. Também é conhecido como reflexo do olho branco ou olho de gato. A melhor forma de determinar se há ou não leucocoria é usar a oftalmoscopia diretamente no espaço pupilar, o que pode ser problemático em recém-nascidos ou crianças com pupilas pequenas (ANTONELI CBG, et al.,2003).

Como resultado, a dilatação da pupila pode ser fundamental para melhorar a capacidade do exame de detectar lesões menores. Quando o exame de fundo de olho é realizado sem pupila dilatada, 30 % dos casos confirmam a suspeita de RB, enquanto 100 % dos casos examinados com pupila dilatada são diagnosticados. Os pais percebem o primeiro sinal ou sintoma em 75% dos casos. Em 30% dos casos, os pais procuram atendimento médico uma única vez, mas isso atrasa o encaminhamento para um especialista. Os autores

concluem que crianças com leucocoria devem sempre ser encaminhadas a um oftalmologista, mesmo que não haja resposta avermelhado (DIMARAS H, et al., 2015).

A TRV deve ser realizada em todos os recém-nascidos antes da alta da maternidade e pelo menos 2 a 3 vezes por ano durante os três primeiros anos de vida, de acordo com as Diretrizes de Saúde Ocular da Criança do Ministério da Saúde. Deve ser feito em sala escurecida com oftalmoscopia direta, a 30 cm do olho do paciente. Quando a fonte de luz do oftalmoscópio estiver alinhada diretamente com a pupila da criança, ela refletirá um brilho vermelho avermelhado brilhante (ZHANG L, et al., 2018).

Quando há opacidades de meio, ou doença ocular, é impossível ver o reflexo ou sua qualidade é ruim. O exame deve ser realizado em um olho de cada vez, comparando - se os reflexos de ambos os olhos. Colírios não são obrigados a dilatar ou anestésiar os olhos. Se o paciente apresentar reflexo ausente, assimétrico (olho diferente do outro), alterado ou suspeito, deve ser encaminhado a um serviço de oftalmologia de urgência (MATTOSINHO CCS, et al., 2017).

Crianças com histórico familiar desta doença devem ser examinadas por um oftalmologista logo após o nascimento e a cada quatro meses até completarem quatro anos de idade. Indivíduos acometidos por RB devem passar por testes de genética molecular, e caso seja descoberta uma mutação na linhagem germinativa, os pais devem se submeter aos mesmos testes para identificar a mutação se esses testes forem positivos, as crianças também devem ter a mesma avaliação e exames odontológicos frequentes. Testes de DNA podem ser usados para identificar portadores assintomáticos (ANTONELI CBG, et al., 2003).

O encaminhamento precoce de uma criança com estrabismo é muito mais difícil de acompanhar. Aproximadamente 3 a 4% das crianças apresentam algum nível de estrabismo durante os primeiros anos de vida, sendo que a grande maioria não apresenta sinais de desordem. Apesar de 50 % das crianças terem sido encaminhadas a um oftalmologista na primeira semana após consultar um médico, 25 % esperaram mais de 8 semanas (PARMA D, et al., 2017).

O risco de atraso foi maior entre as crianças estrabísmicas mais jovens que tinham visto um profissional de saúde antes de ir a uma clínica. Quando um paciente tem estrabismo, o tempo médio de mal-estar é de 8,8 meses, que é maior do que outros sintomas como leucocoria (5,6 meses) ou tumoração (2,3 meses). Além disso, esse sintoma estava associado a um maior período de mal-estar, independentemente da idade, cor da pele da criança ou do estágio do tumor (FRIEDMAN DN, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RB é o câncer mais prevalente da infância, sendo que o prognóstico varia de acordo com o estágio da doença em que o diagnóstico acontece. De fato, de acordo com o presente estudo, o principal método diagnóstico é a TC sendo o mais fidedigno e rápido no diagnóstico. Além disso, sexo feminino é o mais prevalente de diagnóstico e em relação a idade de diagnóstico pode acontecer entre três semanas a 25 anos. Dessa forma, o atraso diagnóstico é prejudicial ao tratamento e a recuperação oftálmica do paciente. Sendo assim, é de total importância que haja cartilhas e palestras de conscientização dos responsáveis para a primeira detecção da patologia, de forma que haja cada vez mais precoce o diagnóstico e, conseqüentemente, sua resolução e até mesmo cura.

REFERÊNCIAS

1. ABRAMSON DH, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*, 2003; 112: 1248-55
2. AL-HADDAD C, et al. Estabelecimento de um programa formal para retinoblastoma: Viabilidade de coordenação clínica além das fronteiras e impacto no resultado. *Pediatr Blood Cancer*, 2019; 66(11).
3. ANTONELI CBG, et al. Evolução da terapêutica do retinoblastoma. *Arq Bras Oftalmol*, 2003; 66: 401-408.
4. BUTROS LJ, et al. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*, 2002; 109: 45.
5. CANALES IM. Estudo de revisão de tratamento de tratamento e segurança dos fármacos utilizados Intra-arterial no do Reblastoma. *Revista Científica Núcleo Multidisciplinar do Conhecimento*, 2020; 04(10): 35-51.

6. CASTILLO BVJR, KAUFMAN L. Pediatric tumors of the eye and orbit. *Pediatr Clin North Am*, 2003; 50: 149-72.
7. CHANTADA GL, et al. Impact of chemoreduction for conservative therapy for retinoblastoma in Argentina. *Pediatr Blood Cancer*, 2014; 61: 821–826.
8. DIMARAS H, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2015; 1: 15021.
9. FERNANDES H, et al. Doença de Coats - doença do olho raramente encontrada por patologistas. *Indian J Pathol Microbiol*, 2018; 61: 98-100
10. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Retinoblastoma: o tumor ocular mais comum em crianças. 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/retinoblastoma-o-tumor-ocular-mais-comum-em-criancas>. Acessado em: 14 de março de 2022.
11. FRIEDMAN DN, et al. Ressonância magnética de corpo inteiro como vigilância para malignidades subsequentes em pré-adolescentes, adolescentes e adultos jovens sobreviventes de retinoblastoma germinativo: uma atualização. *Pediatr Blood Cancer*, 2020; 67(7): e28389.
12. GONZÁLEZ RL, et al. Retinoblastoma: uma apresentação tardia e atípica. *Revista Cubana de Oftalmología*, 2018; 31(1): 170–177.
13. LUKAMBA RM, et al. Retinoblastoma na África Subsaariana: Estudos de Caso da República da Costa do Marfim e da República Democrática do Congo. *J Glob Onco*, 2018; 4:1–8.
14. MATTOSINHO CCS, et al. Intervalos pré-diagnóstico em retinoblastoma: experiência em um centro de oncologia no Brasil. *JGO*, 2017; 3(4): 323–330.
15. MENDES WL. Análise das características clínico-epidemiológicas e de sobrevida dos casos de câncer pediátrico do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer de São Paulo, 1988,1991,1994 & 1997. Fundação Antonio Prudente, 2002.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dia Nacional de Conscientização e Incentivo ao Diagnóstico Precoce do Retinoblastoma. Biblioteca Virtual em Saúde MS, 2020. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/18-9-dia-nacional-de-conscientizacao-e-incentivo-ao-diagnostico-precoce-do-retinoblastoma-2/>. Acessado em: 14 de março de 2022.
17. MORENO F, et al. A population-based study of retinoblastoma incidence and survival in Argentine children. *Pediatr Blood Cancer*, 2014; 61: 1610–1615.
18. PANDEY AN. Retinoblastoma: Uma visão geral. *Saudi J Ophthalmol*, 2014; 28(4): 310–315.
19. PARK K, et al. Recorrência de retinoblastoma clinicamente invisível em infante. *Casos e breves relatórios da retinal*, 2019; 13(2): 108–110.
20. PARMA D, et al. Mutações do gene RB1 em pacientes argentinos com retinoblastoma. Implicações para o aconselhamento genético. *PLoS ONE*, 2017; 12(12): e0189736.
21. RODRIGUES KES, et al. Atraso diagnóstico do retinoblastoma. *J Pediatr*, 2004; 80: 511–516.
22. SHEEHAN AP. Retinoblastoma: O diagnóstico precoce é crucial. *Journal of Pediatric Health Care*, 2020; 34(6): 601–605.
23. SILVERA VM, et al. Retinoblastoma: o que o neurorradiologista precisa saber. *American Journal of Neuroradiology*, 2021; 42(4): 618–626.
24. WADDELL KM, et al. Clinical features and survival among children with retinoblastoma in Uganda. *Br J Ophthalmol*, 2015; 99: 387–390.
25. ZHANG L, et al. Qualidade de vida em crianças com retinoblastoma após enucleação na China. *Pediatr Blood Cancer*, 2018; 65(7): e27024.