

Retinoblastoma pediátrico - visão geral

Pediatric retinoblastoma - overview

DOI:10.34119/bjhrv5n2-162

Recebimento dos originais: 14/01/2022

Aceitação para publicação: 28/02/2022

Alex Goulart de Souza

Médico Residente em Pediatria - HMIB

Instituição: HMIB - Hospital Materno Infantil de Brasília

Endereço: Av. L2 Sul SGAS, Quadra 608 Módulo A, Asa Sul, CEP: 70203-900 - Brasília - DF

E-mail: Alexgs_@hotmail.com

Suzana Costa Reis Roriz

Médica Pediatra Gastroenterologista - IHBDF

Instituição: IHBDF - Instituto Hospital de Base do Distrito Federal

Endereço: SMHS - Área Especial, Q. 101, Asa Sul, CEP: 70330-150 - Brasília - DF

E-mail: suzanacostareis@yahoo.com.br

Wilson Tomaz da Silva Júnior

Graduando em Medicina - 9º Período - UNICEPLAC

Instituição: UNICEPLAC - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria nº 02, Setor Leste, Gama

CEP: 72445-020 - Brasília - DF

E-mail: wil.jr.98@gmail.com

Ellen Lelis de Souza

Graduanda em Medicina - 8º Período - ITPAC-PALMAS

Instituição: Faculdade de Ciências Humanas, Econômicas e de Saúde - FAHESA - Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC-PALMAS) Faculdade de Medicina

Endereço: Quadra 202 Sul, Rua NSB, lote 03, conjunto 02, CEP: 77020-452 - Palmas - TO

E-mail: ellenlelis@icloud.com

Pedro Costa Moreira

Graduado em Medicina - UNIEVANGÉLICA

Instituição: UNIEVANGÉLICA - Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Av. Universitária, s/n, Cidade Universitária, CEP: 75074-600 - Anápolis - GO

E-mail: pedrocosta1994@hotmail.com

Lucca Cardoso Damasceno

Graduando em Medicina - 9º Período - UNICEPLAC

Instituição: UNICEPLAC – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria nº 02 Setor Leste - Gama

CEP: 72445-020 - Brasília - DF

E-mail: lucca.c.damasceno@gmail.com

Fernando Oliveira Carvalho

Graduado em Medicina – UNIRV

Instituição: UNIRV - Universidade de Rio Verde - Campos Aparecida
Endereço: Av. T-13, 692 - St. Bela Vista, CEP: 01142-300 - Goiânia - GO
E-mail: ferfla10@gmail.com

Jaqueline Ferraz Souto

Graduada em Medicina – UNIFENAS

Instituição: UNIFENAS - Universidade José do Rosário Vellano
Endereço: Rodovia MG-179 Km 0 s/n, Trevo, CEP: 37130-000 - Alfenas - MG
E-mail: jackferraz@outlook.com

Mariana Calanca Nascimento

Graduada em Medicina - UNIRV

Instituição: UNIRV - Universidade de Rio Verde
Endereço: Fazenda Fontes do Saber, s/n, CEP: 75901-970 - Rio Verde - GO
E-mail: marianacalanca@gmail.com

Ana Carolina Rodrigues Borges

Graduada em Medicina - UNIRV

Instituição: UNIRV - Universidade de Rio Verde
Endereço: Fazenda Fontes do Saber, s/n, CEP: 75901-970 - Rio Verde - GO
E-mail: carollrborges@gmail.com

RESUMO

Introdução: o retinoblastoma é a malignidade primária intraocular mais comum na infância, contribuindo com 11% dos diagnósticos no primeiro ano de vida. O bom prognóstico depende de uma rápida detecção, seguida de sua classificação e tratamento precoce. Assim o presente trabalho tem por objetivo explicar as diversas características do retinoblastoma pediátrico, como: (1) epidemiologia, (2) fisiopatologia, (3) sinais e sintomas, (4) diagnóstico, (5) tratamento e (6) prognóstico. **Metodologia:** foi realizado uma revisão da literatura no pubmed/medline, usando os descritores “retinoblastoma and pediatric or retinoblastoma and epidemiology or retinoblastoma and signs and symptoms or retinoblastoma and diagnosis or retinoblastoma and treatment or retinoblastoma and prognosis” e os filtros de busca apenas revisões, revisões sistemáticas e metanálises, últimos 5 anos, os idiomas inglês, português e espanhol e a faixa etária até 18 anos. **Resultados:** após a pesquisa bibliográfica, foram incluídos 10 artigos. **Discussão:** (1) sua incidência gira em torno de 1 caso entre 15.000 para 18.000 nascidos vivos; (2) o retinoblastoma é uma malignidade associada a mutações no gene supressor de tumor rb1 localizado no braço longo do cromossomo 13 (13q14); (3) o sinal e sintoma mais comum é a leucocoria; (4) os exames mais utilizados para o seu diagnóstico são ultrassonografia, angiografia fluoresceínica, tomografia de coerência óptica, tomografia computadorizada e ressonância magnética; (5) o tratamento mais utilizado é feito com base na classificação internacional do retinoblastoma, sendo os casos divididos em 4 grupos (a,b,c e d). Os grupos a e b devem ser tratados com procedimentos locais, já os grupos c e d são tratados com a quimioterapia sistêmica ou a quimioterapia local intra-arterial ou intravítrea; (6) a doença apresenta uma taxa de cura elevada, com sobrevida de 98% dos casos. **Conclusão:** a identificação precoce junto a um tratamento adequado a sua classificação, torna o prognóstico muito favorável.

Palavras-chave: retinoblastoma, pediatria, visão geral, características.

ABSTRACT

Introduction: retinoblastoma is the most common primary intraocular malignancy in childhood, contributing to 11% of diagnoses in the first year of life. Good prognosis depends on rapid detection, followed by its early classification and treatment. Thus the present paper aims to explain the various characteristics of pediatric retinoblastoma, such as: (1) epidemiology, (2) pathophysiology, (3) signs and symptoms, (4) diagnosis, (5) treatment, and (6) prognosis. **Methodology:** a literature review was performed on pubmed/medline using the descriptors "retinoblastoma and pediatric or retinoblastoma and epidemiology or retinoblastoma and signs and symptoms or retinoblastoma and diagnosis or retinoblastoma and treatment or retinoblastoma and prognosis" and the search filters only reviews, systematic reviews and meta-analyses, last 5 years, the languages english, portuguese and spanish and the age range up to 18 years. **Results:** after the literature search, 10 articles were included. **Discussion:** (1) its incidence is around 1 case per 15,000 to 18.000 live births; (2) retinoblastoma is a malignancy associated with mutations in the *rb1* tumor suppressor gene located in the long arm of chromosome 13 (13q14); (3) the most common sign and symptom is leukocoria; (4) the most used exams for its diagnosis are ultrasonography, fluorescein angiography, optical coherence tomography, computed tomography and magnetic resonance imaging; (5) the most used treatment is based on the international classification of retinoblastoma, and the cases are divided into 4 groups (a,b,c and d). Groups a and b should be treated with local procedures, whereas groups c and d are treated with systemic chemotherapy or local intra-arterial or intravitreal chemotherapy; (6) the disease has a high cure rate, with a 98% survival rate. **Conclusion:** early identification together with a treatment appropriate to its classification, makes the prognosis very favorable.

Keywords: retinoblastoma, pediatrics, overview, characteristics.

1 INTRODUÇÃO

O retinoblastoma foi descrito inicialmente por Pawius no século 16. Mas foi só em 1809 que a doença foi descoberta como sendo originária da retina, quando Wardrop realizou uma meticulosa dissecação do tumor ocular, chamando-o de hematódeos fúngicos.¹ O primeiro humano tratado foi em 1920 com braquioterapia e em 1950 com acelerador linear.² Já a descrição da mutação do gene *RB1* ocorreu apenas nas décadas de 1970 e 1980.²

Consiste no único câncer ocular que, apesar da sua raridade, continua a ser referência para toda a oncologia em termos de diagnóstico, classificação e tratamento.² É, também, a mais comum malignidade primária intraocular na infância e contribui com 11% dos diagnósticos no primeiro ano de vida.⁷

O diagnóstico tardio contribui para um pior desfecho e maior taxa de mortalidade.⁸ Dessa forma, observa-se um melhor prognóstico em países desenvolvidos com grandes centros multidisciplinares especializados em retinoblastoma.⁸ Levando em conta esse cenário, a *Pan American Health Organization* (PAHO) criou em 2017 o *Pan American Health Organization Cancer Care Working Group* (PAHO-CCWG) para o desenvolvimento de políticas e programas para reduzir as disparidades e melhorar o cuidado às crianças nos países mais carentes.⁸

Com base no visto acima, percebe-se que um melhor entendimento sobre a doença é necessário para que haja um rápido diagnóstico e tratamento especializado. Dessa forma o presente estudo visa explicar as diversas características do retinoblastoma pediátrico, a partir da compreensão de sua (1) epidemiologia, (2) fisiopatologia, (3) sinais e sintomas, (4) diagnóstico, (5) tratamento e (6) prognóstico.

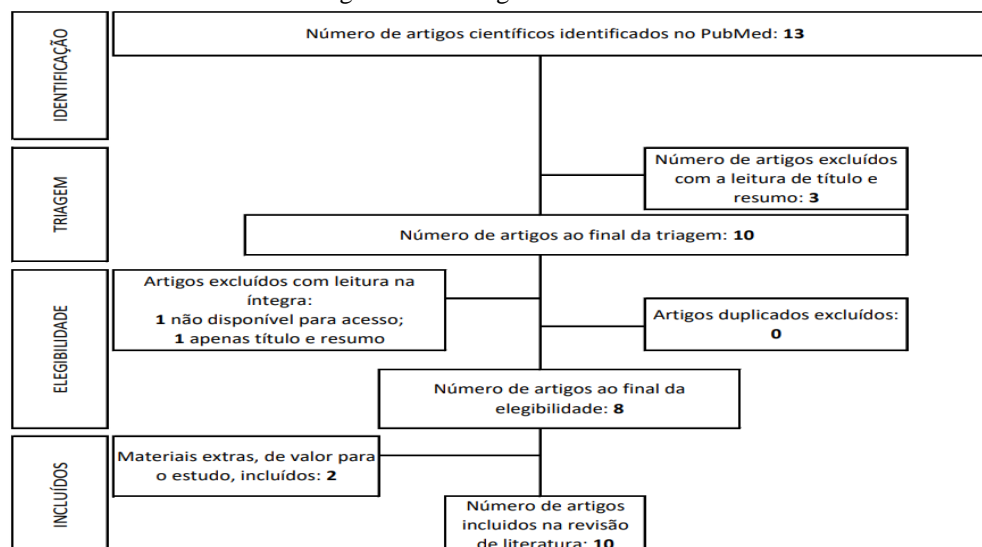
2 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura com sistematização no motore de busca acadêmico PubMed/MEDLINE. Utilizou-se os descritores combinados com os operadores booleanos AND e OR: “retinoblastoma AND pediatric OR retinoblastoma AND epidemiology OR retinoblastoma AND signs and symptoms OR retinoblastoma AND diagnosis OR retinoblastoma AND treatment OR retinoblastoma AND prognosis” pesquisados de acordo com o DeCS/MeSH. Os filtros utilizados foram: apenas revisões, revisões sistemáticas e metanálises, últimos 5 anos, os idiomas inglês, português e espanhol e a faixa etária até 18 anos.

3 RESULTADOS

A etapa de identificação resultou em 13 artigos, os quais todos tiveram seus títulos e resumos lidos, resultando em 10 artigos para elegibilidade. Após a fase de elegibilidade (excluídos artigos não disponíveis para acesso e sem texto completo para leitura), foram incluídos 2 materiais extras, de valor para o estudo, totalizando 10 artigos para a revisão de literatura (Figura 1). A seleção do material bibliográfico foi iniciada e finalizada, respectivamente, em 10/02/2022 e 14/02/2022.

Figura 1 – Fluxograma de revisão



4 DISCUSSÃO

4.1 EPIDEMIOLOGIA

O retinoblastoma é considerado a malignidade mais comum na infância.³ Sua incidência gira em torno de 1 caso entre 15.000 para 18.000 nascidos vivos^{1,2}, com previsão de aproximadamente 8.000 novos casos a cada ano.³ Não existe variação da incidência entre raças e sexos^{1,3}, além de associações com fatores ambientais e geográficos.³ É estimado que 5.000 novos casos ocorram no mundo anualmente, dentre eles, apenas na Índia essa incidência gira em torno de 1.500-2.000.¹

Em países da Ásia e África as taxas de mortalidade são altas assim como a incidência dessa doença. Esse cenário nesses povos reflete um atraso no diagnóstico com muitos casos já em estado avançado, o que dificulta o seu tratamento.¹

O retinoblastoma hereditário constitui entre 30-40% de todos os casos, os demais 60-70% constituem os casos não hereditários¹, além disso 80% são de acometimento bilateral, 15% unilateral e 5% trilateral (retinoblastoma bilateral com tumor neuroectodérmico da pineal/linha média).^{3,5} Segue no tópico de fisiopatologia uma explicação do que eles se tratam.

O alelo RB1 mutado é herdado apenas em 5% das crianças com retinoblastoma hereditário. Os filhos de um pai com retinoblastoma hereditário tem 45% de probabilidade de serem afetados pela doença (50% de risco da herança e 90% de penetração).³ A maioria das crianças com retinoblastoma são as primeiras com essa condição na família.³

Os casos mais graves da doença com metástase ocorrem em menos de 5% dos casos. É mais comum em países em desenvolvimento. Ocorre geralmente como uma reincidência após enucleação, especialmente naqueles que já apresentavam características patológicas de alto risco. Os locais mais acometidos são o sistema nervoso central, ossos e medula óssea.¹

4.2 FISIOPATOLOGIA

O retinoblastoma é uma malignidade associada a mutações somáticas ou na linhagem germinativa ou, em ambas, nos dois alelos do gene supressor de tumor RB1 localizado no braço longo do cromossomo 13 (13q14), o qual codifica a proteína do retinoblastoma (pRB).³ Além disso, essa mutação apresenta traço autossômico dominante com aproximadamente 90% de penetração.⁶

Para explicar esse mecanismo, Knudson em 1971 propôs a hipótese dos dois eventos em que, para ocorrer a transformação de uma célula normal da retina em uma célula maligna, ocorre duas mutações consecutivas.^{1-3,6}

No retinoblastoma hereditário a primeira mutação ocorre nas células germinativas, o que torna todas as demais células do corpo susceptíveis a outros tipos de câncer, como osteosarcoma, sarcomas de tecidos moles e melanoma.^{1-3,7} Já a segunda mutação ocorre nas células da retina durante o seu desenvolvimento.^{1,2}

Nos casos de retinoblastoma não hereditário, ambas as mutações ocorrem em uma só célula.¹ A malignidade também pode ocorrer devido à deleção parcial ou total do gene RB1, caracterizando a síndrome da deleção do cromossomo 13q em que o indivíduo tem graus variados de dismorfismo facial e atraso do desenvolvimento neurológico.¹

O retinoblastoma pode ser unilateral ou bilateral. Todos os casos bilaterais são compatíveis com mutações da linhagem germinativa, em quanto apenas 10-15% dos pacientes com casos unilaterais apresentam esse padrão.¹ Os casos unilaterais representam dois terços dos casos enquanto que os bilaterais representam os demais um terço.^{4,7}

A malignidade se manifesta a partir de uma massa na retina com veias dilatadas ao redor. No primeiro momento podem ser transparentes e de difícil visualização, porém, quando crescem, se tornam opacas e brancas, podendo sair do compartimento da retina e se expandir para a cavidade vítrea (endofítico) ou para longe dela (exofítico).¹

4.3 SINAIS E SINTOMAS

O sinal mais comum é a leucocoria, que consiste no embranquecimento da pupila.^{1,3,5} Já o estrabismo é o segundo sinal mais comum, seguido de: visão embaçada, dores oculares com vermelhidão, hemorragia vítrea, phthisis bulbi, celulite orbital estéril e proptose.^{1,3,4}

4.4 DIAGNÓSTICO

Geralmente a enfermidade é diagnosticada em crianças com uma média de 18 meses, sendo que 95% desses diagnósticos são feitos até os cinco anos de idade.^{1,5}

Quando a detecção da doença ocorre pelo teste de Brückner, com a evidência de leucocoria no estágio inicial pelo reflexo pupilar, geralmente o tumor já alcançou um estágio avançado.⁵

O seu diagnóstico é predominantemente clínico, sendo que a documentação radiográfica auxilia na diferenciação dos pseudoretinoblastomas do retinoblastoma.¹⁻³ O estudo histopatológico é desnecessário, pois aumenta o risco de disseminação do tumor.³

Os exames mais utilizados são ultrassonografia, angiografia fluoresceínica, tomografia de coerência óptica, tomografia computadorizada e ressonância magnética.^{1,3} A sua característica marcante nesses exames de imagem é a calcificação, sendo que na ultrassonografia é possível visualizar com 92,5% de acurácia.⁴

O seu agrupamento e estadiamento da doença intraocular é feito por meio da Classificação Internacional de Retinoblastoma de 2003, que prediz o sucesso da quimioterapia mais terapias focais para evitar radioterapia e enucleação devido a tumores intraoculares (Tabela 1).^{1-5,7,9}

Tabela 1 – Classificação Internacional de Retinoblastoma

GRUPOS	CRITÉRIOS	RISCO
Grupo A	Tumor pequeno ≤ 3 mm	Muito baixo
Grupo B	Tumor grande > 3 mm na dimensão basal ou espessura, ou uma das características seguintes: - Localização macular (≤ 3 mm da faveola) - Localização justapapilar $\leq 1,5$ mm do disco - Fluido sub-retiniano claro ≤ 3 mm da margem	Baixo
Grupo C	Pedaços tumorais focais com um dos seguintes aspectos: - Pedaços tumorais sub-retinianas ≤ 3 mm - Pedaços tumorais vítreas ≤ 3 mm - Pedaços tumorais sub-retinianas e vítreas ≤ 3 mm - Menos de um quadrante de fluido sub-retiniano no fundo	Moderado
Grupo D	Pedaços tumorais disseminados com um dos seguintes aspectos: - Pedaços tumorais sub-retinianas > 3 mm - Pedaços tumorais vítreas > 3 mm do tumor - Pedaços tumorais sub-retinianas e vítreas > 3 mm - Mais de um quadrante de fluido sub-retiniano no fundo	Alto
Grupo E	Retinoblastoma extenso (ocupando 50% do globo) com um dos seguintes aspectos: - Glaucoma neovascular - Opacidades hemorrágicas na câmara anterior, no espaço vítreo ou sub-retiniano - Invasão do nervo óptico pós-laminar, coroide (> 2 mm), esclera, órbita e câmara anterior - Tumor anterior à face vítrea anterior, incluindo o corpo ciliar ou a íris - Tumor infiltrado difuso - Phthisis bulbi ou celulite orbital	Muito alto

Para os pacientes que necessitam de enucleação ou possuem doença extraocular, o Sistema Internacional de Estadiamento do Retinoblastoma (IRSS) foi proposto, sendo que o nível 1 corresponde aos pacientes sem enucleação e o nível 2 corresponde aos pacientes após enucleação (Tabela 2). Esse sistema prevê a taxa de sobrevivência dos pacientes com a doença em fases avançadas e é utilizada pelo *Children's Oncology Group* (COG).^{7,10}

Tabela 2 – Sistema Internacional de Estadiamento do Retinoblastoma

NÍVEL 1	NÍVEL 2
	Estádio 0 - Tumor confinado ao globo, sem enucleação - Tratamento conservador
Localizado (intraocular)	Estádio I - Enucleação com margens negativas Estádio II - Enucleação com doença residual microscópica
Regional (extensão orbital ou linfonodos regionais)	Estádio III - Envolvimento da órbita - Extensão linfonodal pré-auricular ou cervical Estádio IV - Metastases hematogênicas (sem envolvimento do SNC) 1. Lesão única 2. Múltiplas lesões
Metastático (presença de metástases à distância)	- Extensão para o SNC 1. Lesão pré-quiásmática 2. Massa no SNC 3. Doença no LCR e leptomeninge

O *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) em 2018 criou o padrão ouro para definir a extensão do retinoblastoma no diagnóstico e pra definir o prognóstico, o sistema TNMH (tumor, linfonodo, metástase e traço hereditário) da 8ª edição.³

O seu principal diagnóstico diferencial consiste na doença de Coats, caracterizado por outras lesões que podem simular retinoblastoma, conhecidos como pseudoretinoblastomas.¹ Junto a essa condição, a Persistência da Vasculatura Fetal representa os principais diagnósticos diferenciais para retinoblastoma unilateral.³

4.5 TRATAMENTO

O seu tratamento tem por objetivo prezar pela vida, pelos olhos e pela visão do paciente.^{3,4} Envolve identificar o tumor e sua fase patológica, para que haja a melhor tomada de decisão.¹ Segue as opções de tratamento conforme o grupo do paciente (Tabela 3):^{1,2}

Tabela 3 – Opções de tratamento do retinoblastoma conforme o grupo

TIPOS	OPÇÕES DE TRATAMENTO
Tumor primário:	
- Avançado unilateral (grupos D e E)	QIA, QI e Enucleação
- Menos avançado unilateral (grupos A, B e C)	QIA, QI e Terapia focal
- Avançado bilateral (grupos D e E)	QI + QP
- Menos avançado bilateral (grupos A, B e C)	QI
Tumor recorrente:	
- Tumor sólido	QI, QIA, Placa radioativa e Enucleação
- Pedacos tumorais sub-retinianas	QI e QIA
- Pedacos tumorais vítreas	QIV

Quimioterapia intra-arterial (QIA); Quimioterapia intravenosa (QI); Quimioterapia periocular (QP); Quimioterapia intra-vítrea (QIV);

Como mencionado acima, existe o consenso de que os grupos A e B devem ser tratados com procedimentos locais, como coagulação via laser, crioterapia e braquiterapia.⁵ Já os melhores tratamentos para os grupos C e D são a quimioterapia sistêmica, com a utilização da regra dos 6 ciclos de vincristina, etoposida e carboplatina, ou a quimioterapia local intra-arterial ou intravítrea.⁵

Uma terapia não mencionada é a radioterapia percutânea, que aumenta consideravelmente o risco de tumor secundário nos pacientes com retinoblastoma bilateral.⁵ Da mesma forma, pacientes com a doença hereditária apresentam redução da expectativa de vida com essa abordagem.⁵

4.6 PROGNÓSTICO

A doença apresenta uma taxa de cura elevada, com sobrevida de 98% dos casos, 90% com preservação do olho e 80% com preservação da visão em países com sistemas de saúde altamente desenvolvidos¹, no entanto 25% nos países mais carentes.⁵ O diagnóstico e tratamento precoce garantem cerca de 100% de sobrevida.³

No entanto, no mundo, a mortalidade é considerada alta quando o diagnóstico é feito de forma tardia, com pouco acesso a serviços especializados multidisciplinares de retinoblastoma,

quando existe uma falta de testes genéticos preventivos e devido, também, a fatores socioeconômicos.³ Dessa forma, o prognóstico está diretamente relacionado com o local de origem da criança afetada.⁸

5 CONCLUSÃO

Considerando os aspectos abordados, é notório que essa malignidade apresenta um ótimo arsenal diagnóstico e terapêutico, apesar da sua raridade. No entanto, serviços multidisciplinares especializados em retinoblastoma são cruciais para um bom desfecho, o que não é uma realidade em todos os países.

Dessa forma, os exames na puericultura mais a detecção de anormalidades, como leucocoria ou estrabismo, do recém-nascido são fundamentais para classificar a doença de forma precoce e tomar a melhor conduta.

REFERÊNCIAS

1. Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr* [Internet]. dezembro de 2017 [citado 14 de fevereiro de 2022];84(12):937–44. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12098-017-2395-0>
2. Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, Duncan C, Chowdhury T, Scheimberg I, et al. The management of retinoblastoma. *Oncogene* [Internet]. março de 2018 [citado 14 de fevereiro de 2022];37(12):1551–60. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41388-017-0050-x>
3. Retinoblastoma for pediatric ophthalmologists. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* [Internet]. 2017 [citado 14 de fevereiro de 2022]; Disponível em: https://journals.lww.com/apjoo/Abstract/2018/05000/Retinoblastoma_for_Pediatric_Ophthalmologists.7.aspx
4. Leclerc R, Olin J. An overview of retinoblastoma and enucleation in pediatric patients. *AORN J* [Internet]. janeiro de 2020 [citado 14 de fevereiro de 2022];111(1):69–79. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aorn.12896>
5. Bornfeld N, Biewald E, Bauer S, Temming P, Lohmann D, Zeschnigk M. The Interdisciplinary Diagnosis and Treatment of Intraocular Tumors. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. Fevereiro de 2018 [citado 14 de fevereiro de 2022]; 115: 106–11. Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/196273>
6. Verma IC, Paliwal P, Singh K. Genetic testing in pediatric ophthalmology. *Indian J Pediatr* [Internet]. março de 2018 [citado 14 de fevereiro de 2022];85(3):228–36. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12098-017-2453-7>
7. Patel S, Vogel J, Bradley K, Chuba PJ, Buchsbaum J, Krasin MJ. Rare tumors: Retinoblastoma, nasopharyngeal cancer, and adrenocorticoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. maio de 2021 [citado 14 de fevereiro de 2022];68(S2). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28253>
8. Mattosinho CCDS, Moura ATMS, Oigman G, Ferman SE, Grigorovski N. Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review. *Pediatric Hematology and Oncology* [Internet]. 17 de fevereiro de 2019 [citado 14 de fevereiro de 2022];36(2):55–72. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08880018.2019.1605432>
9. Assis Brasil ES de, Bencke EL, Canevese FF, Romani FA. Retinoblastoma: atualização sobre avaliação diagnóstica e tratamento. *Acta méd (Porto Alegre)* [Internet]. 2018 [citado 20 de fevereiro de 2022];402–15. Disponível em: <http://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-2/arquivos/pdf/37.pdf>
10. FórumDCNTs. Estadiamento dos tumores malignos da infância para os registros de câncer [Internet]. FórumDCNTs. 2019 [citado 20 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://www.forumdcnts.org/post/estadiamento-dos-tumores-malignos-da-infancia-para-os-registros-de-cancer>