Retinoblastoma Extraocular: Experiência do Centro de Referência Nacional Português

Extraocular Retinoblastoma: Experience of the Portuguese National Referral Center

Raquel Félix [1,2], Joana Providência [1,2,3], Madalena Monteiro [1,2], Sónia Silva [4], Guilherme Castela [1,2,3], Joaquim Neto Murta [1,2,3]

[1] Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal
[2] Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal
[3] Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Coimbra, Portugal
[4] Serviço de Oncologia Pediátrica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal

Recebido/Received: 2023-10-15 | **Aceite/Accepted:** 2024-09-10 | **Published online/Publicado online:** 2024-11-19 | **Published/Publicado:** 2025-06-30
© Author(s) (or their employer(s)) and Oftalmologia 2025. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Oftalmologia 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

DOI: https://doi.org/10.48560/rspo.33239

RESUMO

INTRODUÇÃO: O retinoblastoma é denominado retinoblastoma extraocular quando existe invasão da órbita, nervo ótico ou meninges. Com as terapêuticas atualmente existentes, e com um diagnóstico precoce, as taxas de sobrevida do retinoblastoma intraocular são superiores a 90%. Contudo, sabe-se que os retinoblastomas extraoculares estão associados a taxas de mortalidade mais elevadas. O objetivo deste estudo foi caracterizar a população de doentes com retinoblastoma extraocular referenciados ao Centro de Referência Nacional, as estratégias terapêuticas adotadas e o seu prognóstico.

MÉTODOS: Estudo observacional retrospetivo de doentes com retinoblastoma extraocular referenciados ao Centro de Referência em Onco-Oftalmologia Português (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra). Todas as crianças foram avaliadas e orientadas por uma equipa multidisciplinar de oftalmologistas, oncologistas pediátricos e neurorradiologistas. O sistema de estadiamento utilizado foi o da *American Joint Commission on Cancer* (AJCC, 8ª edição).

RESULTADOS: Foram incluídos 10 doentes (12 olhos), 30% do sexo feminino, entre setembro de 2015 e setembro de 2023. Todos os doentes tinham sido evacuados de África. Cinco (50%) apresentavam invasão orbitária e 8 (80%) apresentavam invasão do nervo ótico. A idade média ao diagnóstico foi 34,9±14,8 meses. Cinco (50%) dos doentes tinham retinoblastoma bilateral. Um dos doentes desenvolveu pinealoblastoma e um, invasão do sistema nervoso central. Os sintomas à apresentação foram leucocória (80%), estrabismo (60%) e buftalmos (50%). O tempo médio entre o início dos sintomas e a referenciação ao CHUC foi 15,5±10,1 meses. Foi realizada enucleação em 8 olhos de 7 doentes (70%) e exenteração em dois (20%) doentes. Oito doentes (80%) realizaram quimioterapia sistémica, três (30%) radioterapia adjuvante e dois (20%) receberam apenas cuidados paliativos. Durante o período de *follow-up* (média 19,6±18,2 meses), a taxa de sobrevida foi 60%.

CONCLUSÃO: O retinoblastoma extraocular manifestou-se em doentes com um atraso de referenciação médio superior a um ano, em doentes evacuados de África. Exige um tratamento agressivo, multimodal, sem preservação do globo ocular, e, apesar do mesmo, associa-se a uma elevada taxa de mortalidade (40%) na nossa amostra. É essencial implementar medidas

que melhorem o diagnóstico precoce e a referenciação célere destes doentes a nível nacional e internacional, de forma a melhorar o seu prognóstico funcional e vital.

PALAVRAS-CHAVE: Criança; Retinoblastoma/diagnóstico; Retinoblastoma/tratamento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Retinoblastoma is named extraocular when there is invasion of the orbit, optic nerve or meninges. With the therapeutic options currently available, and with an early diagnosis, survival rates for intraocular retinoblastoma surpass 90%. However, extraocular retinoblastoma is known to be associated with higher mortality rates. The purpose of this study was to characterize the population of patients with extraocular retinoblastoma referred to the National Referral Center, the therapeutic strategies implemented and their prognosis.

METHODS: Retrospective observational study including patients with extraocular retinoblastoma referred to the Portuguese Referral Center for Onco-Ophthalmology (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra). All children were evaluated and managed by a multidisciplinary team including ophthalmologists, pediatric oncologists and neuroradiologists. The staging system used was the one proposed by the American Joint Commission on Cancer (AJCC, 8th edition).

RESULTS: A total of 10 patients (12 eyes), 30% female, were included between September of 2015 and September of 2023. All patients had been evacuated from Africa. Five (50%) had orbital invasion and 8 (80%) had optic nerve invasion. The mean age at diagnosis was 34.9±14.8 months. Five patients (50%) had bilateral retinoblastoma. One patient developed pinealoblastoma and another developed central nervous system invasion. Symptoms at presentation were leukocoria (80%), strabismus (60%) and buphthalmus (50%). The mean time between the first symptoms and referral to CHUC was 15.5±10.1 months. Eight eyes of seven patients (70%) were enucleated, and two patients (20%) had exenteration. Eight patients (80%) received systemic chemotherapy, three (30%) adjuvant radiotherapy and two (20%) had only palliative care. During the follow-up period (mean 19.6±18.2 months), the survival rate was 60%.

CONCLUSION: Extraocular retinoblastoma manifested in patients with a mean referral delay of over one year, in patients evacuated from Africa. It demands aggressive multimodal treatment, without preservation of the eye, and, despite this, it is still associated with a high mortality rate (40%) in our sample. It is mandatory to implement national and international measures which improve early diagnosis and fast referral of these patients, in order to improve their functional and vital prognosis.

KEYWORDS: Child; Retinoblastoma/diagnosis; Retinoblastoma/therapy.

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é o tumor ocular mais frequente na infância, representando 3% de todas as neoplasias malignas em idade pediátrica, nos países desenvolvidos.[1] As estratégias terapêuticas utilizadas têm evoluído significativamente nos últimos anos, com consequente melhoria do prognóstico desta doença e taxas de sobrevida superiores a 90% para retinoblastomas intraoculares.[2,3] Contudo, quando o tumor se estende extraocularmente, através da esclera ou nervo ótico, o seu prognóstico piora substancialmente, aumentando o risco de metastização.[4]

O retinoblastoma é considerado extraocular quando existe invasão da órbita, do nervo ótico ou das meninges. É raro em países desenvolvidos, representando menos de 5% dos casos, e mais frequente em países em desenvolvimento, com incidências entre 52%-85%.[5-10] Um estudo que incluiu mais de metade de todos os novos casos de retinoblastoma a nível mundial, em 2017, concluiu que doentes de países com baixo *income* foram diagnosticados em estádios mais avançados, com 49,1% de retinoblastomas extraoculares e 18,9% já metastizados.[11]

O diagnóstico tardio é um fator determinante no desenvolvimento de casos avançados, e pode dever-se a atraso na procura ou recusa de cuidados médicos por parte das famílias, ou a uma resposta deficitária por parte dos recursos locais de saúde (atraso de referenciação por parte dos médicos de família ou pediatras ou ausência de cuidados de saúde primários). Estes tumores associam-se a taxas de mortalidade mais elevadas e exigem tratamentos multimo-

dais agressivos e mutilantes, inviabilizando na maioria dos casos a possibilidade de preservar o globo ocular ou a visão e associados a diminuição da esperança e qualidade de vida.[12]

No Centro de Referência em Onco-Oftalmologia Português (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, CHUC) são tratados não só doentes portugueses, mas também crianças provenientes dos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (PALOP) – Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau e São Tomé e Príncipe – com lesões suspeitas de retinoblastoma. Estas crianças são referenciadas para diagnóstico definitivo, estadiamento, tratamento e seguimento no nosso centro, através de um protocolo apoiado pelo Estado Português.

O objetivo do presente estudo foi caracterizar a população de doentes com retinoblastoma extraocular referenciados ao Centro de Referência em Onco-Oftalmologia Português (CHUC), as estratégias terapêuticas adotadas e o seu prognóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional retrospetivo de doentes com diagnóstico de retinoblastoma extraocular referenciados ao Centro de Referência em Onco-Oftalmologia Português (CHUC) entre setembro de 2015 e setembro de 2023. Foi dado consentimento informado pelos pais dos doentes para a sua inclusão neste estudo, bem como para publicação de fotografias clínicas e exames complementares de diagnóstico.

Foram incluídos doentes com retinoblastomas com invasão orbitária, do nervo ótico para além da lâmina crivosa, ou das meninges.

Todas as crianças foram avaliadas e orientadas por uma equipa multidisciplinar de oftalmologistas, oncologistas pediátricos e neurorradiologistas.

Os dados clínicos e demográficos registados incluíram idade, sexo, nacionalidade/origem, lateralidade, história familiar de retinoblastoma, sintomas à apresentação e tempo médio entre o início dos sintomas e a primeira observação no CHUC. Foi realizado exame oftalmológico completo sob anestesia por uma equipa especializada em oftalmologia pediátrica e oncologia ocular a todos os doentes, que incluiu fundoscopia e captura de imagens do fundo ocular com Ret-Cam3® (Clarity Medical Systems, Inc.). Os doentes foram também observados por uma equipa de oncologistas pediátricos para avaliação sistémica. Foi realizada ressonância magnética (RM) cerebral e de órbitas em todos os doentes à apresentação, com especial atenção ao envolvimento do nervo ótico ou sistema nervoso central e extensão extraescleral. Esta foi repetida a cada 3-6 meses para avaliação de possível envolvimento da glândula pineal. O estadiamento foi realizado pela equipa multidisciplinar, e o sistema de estadiamento utilizado foi o proposto pela *American Joint Commission on Cancer* (AJCC, 8ª edição).[13] Os doentes incluídos foram aqueles com estádio clínico cT4 e patológico pT4, que correspondem a retinoblastomas extraoculares com envolvimento da órbita, incluindo nervo ótico.[13]

Foi realizado teste genético para mutações do gene *RB1* a todos os doentes. Foram considerados retinoblastomas hereditários aqueles positivos para variantes patogénicas no gene *RB1*, com história familiar positiva de retinoblastoma, ou retinoblastomas bilaterais ou trilaterais (envolvimento pineal). Todos os outros foram considerados não-hereditários.

Foi realizado tratamento multimodal individualizado, combinando quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia, após decisão da melhor estratégia terapêutica pela equipa multidisciplinar (oftalmologista pediátrico, oncologista pediátrico, neurorradiologista e neurocirurgião pediátrico). Todos os olhos enucleados e peças de exenteração foram enviados para análise anatomopatológica, e os resultados da mesma foram analisados, sendo utilizados para adequação de terapêuticas adjuvantes segundo critérios patológicos de pronóstico.[14]

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Durante o período de 8 anos do estudo, foram incluídos 10 doentes (12 olhos), sendo 3/10 do sexo feminino. Todos os doentes tinham sido evacuados de África (PALOP), incluindo 1 doente proveniente de Angola, 3 doentes de Cabo Verde e 6 doentes da Guiné-Bissau. Nenhum dos doentes apresentava história familiar conhecida de retinoblastoma.

Cinco (50%) dos doentes tinham retinoblastoma bilateral. A idade média ao diagnóstico foi de 34,9±14,8 meses (intervalo 16-60 meses). A idade média ao diagnóstico foi superior nos doentes com retinoblastoma unilateral (média 42,8 meses), em comparação com aqueles com retinoblastoma bilateral (média 27,0 meses).

Os sintomas à apresentação foram leucocória (80%), estrabismo (60%) e buftalmos ou proptose ou massa orbitária (40%). O tempo médio entre o início dos sintomas e a referenciação ao CHUC foi 15,5±10,1 meses. Uma criança (10%) tinha sido enucleada no país de origem, por um oftalmologista português em missão humanitária, apresentando-se com recorrência orbitária na primeira observação no CHUC.

Foram identificadas variantes patogénicas no gene *RB1* em 3 doentes: c25020+1G>T, c958C>T (pArg320*) e c1945delinsAA (pLeu649Asnfs*4).

ESTADIAMENTO

Dos cinco doentes (50%) com retinoblastoma bilateral, dois (20%) tinham retinoblastoma extraocular bilateral. De acordo o sistema de estadiamento do *International Classification of Retinoblastoma* (ICRB),[15] um destes doentes (10%) tinha retinoblastoma do grupo A no olho contralateral, um (10%) do grupo B, e um (10%) do grupo D (Tabela 1).

Cinco doentes (50%) apresentavam invasão orbitária e oito (80%) apresentavam invasão do nervo ótico. Em todos os doentes com invasão do nervo ótico confirmada por anatomopatologia, a mesma tinha sido suspeitada imagiologicamente, por ressonância magnética (Fig. 1).

Assim, de acordo com o sistema de estadiamento da AJCC,[13] os cinco doentes com invasão orbitária apresenta-

Tabela 1. Doentes diagnosticados com retinoblastoma extraocular.

Caso	País de origem	Idade ao diagnóstico (meses)	Bilateral	Estádio	Invasão extraocularc	Tratamentoc	Morte	Tempo de seguimento
1	Cabo Verde	23	Não	cT4a[a]	NO	Enucleação	Sim	36
2	Cabo Verde	27	Não	cT4b[a]	NO e O	Enucleação + QT + RT	Não	48
3	Guiné	27	Sim	cT4b[a] e B[b]	NO e O	Exenteração + QT + RT	Não	44
4	Angola	36	Sim	cT4a[a] e cT4a[a]	NO	Enucleação bilateral + QT	Sim	9
5	Guiné	52	Não	cT4b[a]	O	Paliativo	Sim	2
6	Guiné	32	Sim	cT4b[a] e cT4b[a]	O e SNC	Paliativo	Sim	2
7	Cabo Verde	16	Sim	cT4a[a] e D[b]	NO	Enucleação + QT	Não	24
8	Guiné	52	Não	cT4a[a]	NO	Enucleação + QT	Não	24
9	Guiné	24	Sim	cT4b[a] e A[b]	NO e O	Exenteração + QT + RT	Não	1
10	Guiné	60	Não	cT4a[a]	NO	Enucleação + QT	Não	6

NO – nervo ótico; O – órbita; QT – quimioterapia sistémica; RT – radioterapia externa; SNC – sistema nervoso central.

[a] *American Joint Commission on Cancer* (AJCC, 8ª edição);
[b] *International Classification of Retinoblastoma* (ICRB);
[c] referente ao olho com retinoblastoma extraocular.

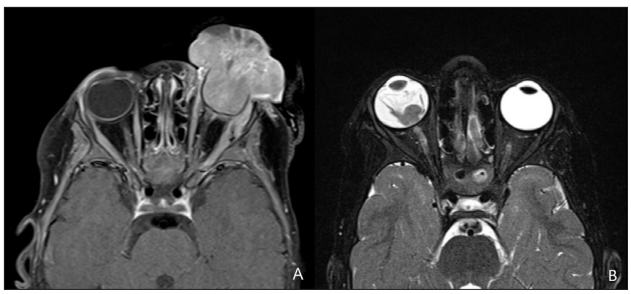


Figura 1. A – retinoblastoma extraocular com massa orbitária exofítica e infiltração da porção inicial do nervo ótico. B – retinoblastoma unilateral com infiltração tumoral do nervo ótico.

ram-se em estádio cT4b (proptose e/ou massa orbitária), e os restantes em estádio cT4a (por evidência radiológica de envolvimento retrobulbar do nervo ótico). Quanto ao estadiamento anatomopatológico, três doentes apresentaram-se em estádio pT4a (por invasão transescleral) e seis doentes em estádio pT3b (invasão retrolaminar do nervo ótico, sem envolver a extremidade onde foi realizado o corte do nervo ótico). Não foi possível obter estadiamento anatomopatológico para o doente que tinha sido enucleado no país de origem.

Nenhum dos doentes revelou envolvimento da glândula pineal à apresentação inicial, contudo um dos doentes desenvolveu pinealoblastoma posteriormente (12 meses após o tratamento inicial). Um dos doentes (10%) tinha invasão do sistema nervoso central na primeira observação, e três outros doentes (30%) desenvolveram invasão leptomeníngea posteriormente. Nenhum dos doentes apresentou outro tipo de metastização à distância (hepática, medular ou outra).

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Todos os doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico, sem preservação do globo ocular. Foi realizada enucleação em oito olhos de sete doentes (70%) e exenteração em dois olhos de dois doentes (20%). Uma criança foi submetida a enucleação bilateral com corte pré-quiasmático do nervo ótico, uma cirurgia realizada em conjunto com uma equipa de neurocirurgia.

Quatro doentes (40%) realizaram quimioterapia neoadjuvante com vincristina, etoposide e cisplatina (VEC), para redução da massa orbitária previamente à cirurgia (Fig. 2). Em oito doentes (80%), a enucleação/exenteração foi complementada por quimioterapia sistémica adjuvante, com 6 ciclos dos mesmos agentes (VEC). Três doentes (30%) com invasão orbitária realizaram ainda radioterapia externa adjuvante.



Figura 2. Doente com retinoblastoma extraocular com massa orbitária exuberante à apresentação (A), após 2 ciclos de quimioterapia sistémica neoadjuvante (B) e após 4 ciclos de quimioterapia neoadjuvante, na data da cirurgia (C e D).

Como já referido, um olho de um doente tinha sido enucleado no país de origem, apresentando-se este doente no CHUC com recorrência orbitária do retinoblastoma, tendo sido apenas realizados cuidados paliativos. O doente com disseminação cerebral da doença foi tratado também com cuidados paliativos.

Durante o período de *follow-up* (média 19,6±18,2 meses), a taxa de sobrevida foi 60%. Todos os doentes com metastização para o sistema nervoso central (disseminação cerebral, invasão leptomeníngea ou pinealoblastoma) faleceram apesar do tratamento instituído.

DISCUSSÃO

O retinoblastoma extraocular é uma apresentação rara e grave deste tumor em países desenvolvidos. Todos os doentes enviados ao nosso centro de referência com retinoblastoma extraocular num período de 8 anos foram pro-

venientes de países em desenvolvimento (PALOP), sendo a sua idade média ao diagnóstico 34,9 meses. Num estudo realizado pelo *Global National Retinoblastoma Group*, que analisou a apresentação do retinoblastoma por nível de income nacional, a idade mediana ao diagnóstico foi de 14,1 meses em países de alto *income*, comparativamente com 30,5 meses em países de baixo *income*.[11] Os nossos resultados estão de acordo com estes dados, e com o que tem vindo a ser estabelecido em múltiplos estudos, na medida em que todos os doentes que se apresentaram no nosso centro com tumor avançado extraocular tinham sido evacuados de países de baixo *income*, com uma idade média ao diagnóstico elevada, e um tempo médio entre o início dos sintomas e a referenciação superior a 1 ano. Isto reflete um atraso diagnóstico importante, levando a um atraso no início do tratamento, maior risco de disseminação da doença e mortalidade mais elevada. Vários fatores que podem estar implicados nesta problemática incluem o acesso deficitário a cuidados de saúde, desvalorização dos sintomas por parte dos pais, medo de enucleação por razões culturais ou atraso na referenciação pelo médico geral ou pediatra que observou o doente. A melhoria da literacia em saúde para deteção precoce do retinoblastoma, quer por parte dos pais, quer por parte de médicos generalistas ou pediatras, em países africanos de língua portuguesa é essencial para que mais crianças sejam referenciadas precocemente, chegando em estádios mais precoces de doença intraocular, melhorando assim o seu prognóstico.

Um estudo realizado no Brasil que incluiu 83 doentes com retinoblastoma extraocular apresentou dados semelhantes àqueles encontrados na nossa população, tendo descrito uma idade média ao diagnóstico de 32,9 meses, superior para doentes com retinoblastoma unilateral comparativamente com retinoblastomas bilaterais, uma diferença que também se verificou na nossa amostra.[16] Os autores concluíram ainda que um maior tempo até à referenciação está associado a disseminação extraocular.[16]

Os exames de imagem, nomeadamente a ressonância magnética têm um papel fundamental no diagnóstico, avaliação da extensão local da doença (transescleral ou invasão do nervo ótico) e presença de envolvimento pineal ou metastização cerebral. A ressonância magnética permite uma avaliação com elevada sensibilidade como se verificou no nosso estudo, em que em todos os doentes com confirmação anatomopatológica de invasão retrolaminar do nervo ótico, a mesma já tinha sido suspeitada imagiologicamente.

O retinoblastoma extraocular continua a representar um desafio terapêutico devido à sua complexidade e necessidade de combinar várias estratégias terapêuticas para atingir resultados satisfatórios. O tratamento cirúrgico, quimioterapia sistémica ou radioterapia isoladamente são insuficientes quando isolados, sendo necessário adotar uma abordagem terapêutica multimodal para erradicar a doença local, bem como prevenir a sua metastização.[12]

Um protocolo de tratamento dos retinoblastomas extraoculares que tem sido proposto e utilizados em vários estudos, inclui quimioterapia sistémica de alta dose com 3 agentes (3 a 6 ciclos), seguida de avaliação da regressão do componente extraocular e cirurgia apropriada (enucleação, ou exenteração se persistir tumor orbitário), radioterapia externa adjuvante e continuação da quimioterapia sistémica (completar 12 ciclos).[12,16-19] Os fármacos antineoplásicos mais frequentemente utilizados são a vincristina, etoposide e cisplatina.[12,16,17]

Apesar da instituição deste tratamento agressivo, sem preservação do globo ocular, o prognóstico mantém-se pouco favorável, com uma taxa de mortalidade elevada (40%) na nossa amostra. Este valor está de acordo com as taxas de mortalidade de retinoblastomas extraoculares descritas na literatura, entre 30%-55%.[15,19,20]

A associação de quimioterapia sistémica neoadjuvante em altas doses para redução da massa tumoral e regressão da massa orbitária facilita a cirurgia, permitindo cirurgias mais simples, menos agressivas e com maior probabilidade de resseção completa. A quimioterapia sistémica adjuvante para minimização do risco de metastização e a radioterapia externa após cirurgia para controlo local da doença podem também ser associadas nestes doentes.

Os doentes com disseminação para o sistema nervoso central ou metastização à distância mantém um prognóstico muito reservado. Na nossa amostra nenhum doente com metastização cerebral sobreviveu, o que também se verificou em estudos prévios.[15,19,20]

Em conclusão, o diagnóstico precoce e tratamento apropriado do retinoblastoma são essenciais para melhorar o prognóstico vital e visual dos doentes, permitindo também a preservação do globo ocular. É fundamental implementar medidas que melhorem o diagnóstico precoce e a referenciação célere destes doentes a nível nacional e internacional. Nomeadamente através das missões humanitárias já existentes que devem sensibilizar as populações e profissionais locais para o diagnóstico de retinoblastoma (através da identificação de leucocória). Atualmente o Centro de Referência inclui linhas de comunicação de resposta rápida para auxiliar o diagnóstico por parte dos profissionais de saúde residentes nos PALOP. Foi criado um grupo de Whatsapp® e decorrem também reuniões mensais online que incluem os elementos do Centro de Referência em Onco-Oftalmologia Português, bem como representantes de todos os países abrangidos pelo protocolo apoiado pelo Estado Português, para apresentação de casos clínicos suspeitos de retinoblastoma, de forma a agilizar a sua orientação e referenciação de forma mais célere. A enucleação é uma estratégia terapêutica que pode ser realizada nestes países (pelas equipas das missões humanitárias ou após formação dos oftalmologistas locais), evita o atraso na evacuação, e permite a cura dos retinoblastomas não hereditários intraoculares. No entanto, a enucleação não é bem aceite pelas comunidades destes países (por crenças culturais/religiosas), pelo que também devem ser realizadas campanhas de forma a sensibilizar as populações para a importância desta estratégia terapêutica.

CONTRIBUTORSHIP STATEMENT / DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO

RF: Study design, data collection, analysis and interpretation, drafting and revising the manuscript.

JP and GC: Study design, data collection, analysis and interpretation, and revising the manuscript.

MM, SS and JNM: Revising the manuscript.

All the authors approved the final version to be published.

RF: Desenho de estudo, colheita, análise e interpretação dos dados, redação e revisão do manuscrito.

JP e GC: Desenho de estudo, colheita, análise e interpretação dos dados, e revisão do manuscrito.

MM, SS e JNM: Revisão do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, et al. Chapter 27: Retinoblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2016.
2. Manjandavida FP, Stathopoulos C, Zhang J, Honavar SG, Shields CL. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change. Indian J Ophthalmol. 2019;67:740-54. doi: 10.4103/ijo.IJO_866_19.
3. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. Arch Ophthalmol. 2011;129:732-7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
4. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2000;37:134-41; quiz 168-9. doi: 10.3928/0191-3913-20000501-04.
5. Jubran RF, Erdreich-Epstein A, Butturini A, Murphree AL, Villablanca JG. Approaches to treatment for extraocular retinoblastoma: Children's Hospital Los Angeles experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26:31-4. doi: 10.1097/00043426-200401000-00011.
6. Sah KP, Saiju R, Roy P, Kafle S. Retinoblastoma: ten years experience at Kanti Children's Hospital. JNMA J Nepal Med Assoc. 2013;52:576-9.
7. Owoeye JF, Afolayan EA, Ademola-Popoola DS. Retinoblastoma-a clinico-pathological study in Ilorin, Nigeria. Afr J Health Sci. 2006;13:117-23. doi: 10.4314/ajhs.v13i1.30825.
8. Ali AA, Elsheikh SM, Elhaj A, Osman N, Abuidris D, Eltayeb EA, et al. Clinical presentation and outcome of retinoblastoma among children treated at the National Cancer Institute (NCI) in Gezira, Sudan: a single Institution experience. Ophthalmic Genet. 2011;32:122-5. doi: 10.3109/13816810.2010.546822.
9. Boubacar T, Fatou S, Fousseyni T, Mariam S, Fatoumata DT, Toumani S, et al. A 30-month prospective study on the treatment of retinoblastoma in the Gabriel Toure Teaching Hospital, Bamako, Mali. Br J Ophthalmol. 2010;94:467-9. doi: 10.1136/bjo.2009.159699.
10. Chantada GL, Sampor C, Bosaleh A, Solernou V, Fandiño A, de Dávila MT. Comparison of staging systems for extraocular retinoblastoma: analysis of 533 patients. JAMA Ophthalmol. 2013;131:1127-34. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.260.
11. Global Retinoblastoma Study Group; Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Adamou Boubacar S, et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. JAMA Oncol. 2020;6:685-95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
12. Honavar SG, Singh AD. Management of advanced retinoblastoma. Ophthalmol Clin North Am. 2005;18:65-73, viii. doi: 10.1016/j.ohc.2004.09.001.
13. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. Ophthalmology. 2006;113:2276-80. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018.
14. Singh L, Kashyap S. Update on pathology of retinoblastoma. Int J Ophthalmol. 2018;11:2011-6. doi: 10.18240/ijo.2018.12.22.
15. TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma. Community Eye Health. 2018;31:34.
16. Antoneli CB, Steinhorst F, de Cássia Braga Ribeiro K, Novaes PE, Chojniak MM, Arias V, et al. Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience. Cancer. 2003;98:1292-8. doi: 10.1002/cncr.11647.
17. Kaliki S, Palkonda VA. Management of retinoblastoma with extraocular tumour extension. Community Eye Health. 2018;31:18-9.

18. Chantada G, Fandiño A, Casak S, Manzitti J, Raslawski E, Schvartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. Med Pediatr Oncol. 2003;40:158-61. doi: 10.1002/mpo.10249.
19. Kaliki S, Patel A, Iram S, Palkonda VA. Clinical Presentation and Outcomes of Stage III or Stage IV Retinoblastoma in 80 Asian Indian Patients. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2017;54:177-14. doi: 10.3928/01913913-20161019-01.
20. Bakhshi S, Meel R, Mohanti BK, Hasan Naqvi SG. Treatment and outcome of nonmetastatic extraocular retinoblastoma with a uniform chemotherapy protocol. J Pediatr Hematol Oncol. 2010;32:e42-5. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181bfcd83.



Corresponding Author/
Autor Correspondente:

Raquel Félix
Praceta Professor Mota Pinto,
3004-561 Coimbra, Portugal
E-mail: raquelmaria.felix@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5854-4252