



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Clarissa Campolina de Sá Mattosinho

**Associação entre fatores socioeconômicos e a sobrevida de pacientes com
retinoblastoma em um centro terciário de tratamento oncológico**

Rio de Janeiro

2020

Clarissa Campolina de Sá Mattosinho

**Associação entre fatores socioeconômicos e a sobrevida de pacientes com retinoblastoma
em um centro terciário de tratamento oncológico**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Anna Tereza Miranda Soares de Moura

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M444 Mattosinho, Clarissa Campolina de Sá.
 Associação entre fatores socioeconômicos e a sobrevivência de pacientes com
 retinoblastoma em um centro terciário de tratamento oncológico / Clarissa
 Campolina de Sá Mattosinho – 2020.
 130f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Anna Tereza Miranda Soares de Moura

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de
Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Câncer - Tratamentos - Teses. 2. Oftalmologia - Retina - Teses. 3. Fatores
socioeconômicos - Teses. 4. Diagnóstico tardio. 5. Retinoblastoma. I. Moura, Anna
Tereza Miranda Soares de. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade
de Ciências Médicas. III. Título.

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Clarissa Campolina de Sá Mattosinho

**Associação entre fatores socioeconômicos e a sobrevida de pacientes com retinoblastoma
em um centro terciário de tratamento oncológico**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 3 de dezembro de 2020.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Anna Tereza Miranda Soares de Moura (Orientadora)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Guillermo Chantada
Fundación Perez Scremini

Prof.^a. Dra. Karina Ribeiro da Silva Pereira
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Mário Fritsch Neves
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a. Dra. Katia Telles Nogueira
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Rio de Janeiro

2020

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, João Batista e Brígida, pois foram simplesmente incansáveis na valorização do estudo como principal meio de crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a querida Anna Tereza que me orientou com leveza, alegria e entusiasmo durante todo o percurso do doutorado.

Agradeço a minha mãe pelo apoio nas horas mais difíceis e também nas horas menos difíceis e incentivo eterno aos estudos.

Agradeço ao meu pai, João Batista, que demonstrou através do exemplo a importância do afinho e do trabalho árduo.

Agradeço aos meus irmãos, também exemplos de dedicação aos estudos e trabalho.

Agradeço a querida amigas Nathalia, Gabriela e Larissa amigas e companheiras de todas as horas, na alegria e nos estudos.

Além da amizade, a Dra. Nathalia Grigorovski é minha companheira fiel no cuidado e nos estudos sobre o retinoblastoma. Aprendo diariamente com ela e compartilhamos planos no intuito de melhorar o cuidado, fazer pesquisa e projetos que engrandecem a instituição e seja revertido em conhecimento e benefícios aos portadores de retinoblastoma e suas famílias.

Agradeço também as famílias e aos pequenos pacientes que me ensinam continuamente o poder da resiliência.

Agradeço a todos colegas do INCA, companheiros de um trabalho difícil que se torna mais leve pelo coleguismo e amizades construídas pelo convívio.

Agradeço ao meu orientador do mestrado, Dr. Arlindo Portes que muito me ensinou nos primeiros passos da pesquisa e no uso da ferramenta EpiInfo que até hoje é muito útil.

Agradeço ao Dr. Guillermo Chantada, um exemplo inspirador na pesquisa do retinoblastoma e um exemplo pessoal de integridade e conhecimento.

Não se pode criar experiência. É preciso passar por ela.

Albert Camus

RESUMO

MATTOSINHO, Clarissa Campolina de Sá. **Associação entre fatores socioeconômicos e a sobrevida de pacientes com retinoblastoma em um centro terciário de tratamento oncológico**. 2020. 130f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

O Retinoblastoma (RB) é a neoplasia intraocular mais comum da infância. O prognóstico está relacionado ao tempo para diagnóstico, mas também à estrutura dos sistemas de saúde, fatores socioeconômicos e indicadores familiares que influenciam a sobrevida. O conhecimento dos determinantes do status socioeconômico é importante na compreensão das disparidades dos desfechos. Os objetivos foram descrever a sobrevida global em 5 anos dos pacientes com RB matriculados no Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre 2000 e 2016 e avaliar a sua associação com os fatores socioeconômicos; medir o tempo para diagnóstico dos pacientes e sua relação com estadiamento, óbito e enucleação, relatar o tempo para diagnóstico e idade ao diagnóstico de pacientes com RB oriundos de países da América Latina e sua relação com o prognóstico. Foi realizado um estudo retrospectivo, através de revisão dos prontuários de todos os pacientes com diagnóstico ou suspeita de RB matriculados no período de janeiro de 2000 até dezembro 2016. Um questionário estruturado foi elaborado para guiar a coleta de dados que foi realizada na íntegra pela pesquisadora (CCSM), entre março e outubro de 2017. Também foi realizada revisão bibliográfica sistemática de estudos publicados entre 1997 e 2017 com informações sobre tempo para diagnóstico e idade ao diagnóstico de pacientes com RB. Foram incluídos no estudo retrospectivo 160 pacientes, com idade média ao diagnóstico de 22.85 meses (DP±14.29). A sobrevida global em 5 anos para todos os pacientes foi de 78,8% (IC 95%: 72.4%-85.9%). No modelo multivariado final, os pacientes cujos pais tinham mais de 9 anos de estudo, tiveram um risco de óbito menor (HR:0.11; 95% IC 0.03-0.38). Os pacientes oriundos de famílias com mais de uma criança menor de 5 anos tiveram um risco de óbito 213% maior do que aqueles que viviam em domicílios onde não havia outras crianças menores do que 5 anos (HR: 3.13; 95% IC 1.51-6.51). O abandono do tratamento teve um impacto no risco de óbito (HR:7.00; 95% IC 3.17-15.49). Na revisão sistemática, nove estudos foram selecionados, englobando dados de 1560 pacientes, oriundos da Argentina, Brasil, Chile, Honduras, México e Peru. O tempo para diagnóstico mediano variou de 3 a 5 meses e a idade mediana ao diagnóstico variou de 16.5 a 22.2 meses. O extenso tempo para diagnóstico mostrou associação com piores resultados nos desfechos do RB, principalmente aumentando a taxa de doença avançada (extraocular) e maior mortalidade. A revisão sistemática evidenciou que o tempo para diagnóstico prolongado na América Latina teve influência negativa no desfecho de RB, provocando maiores taxas de doença extraocular e consequentemente maior mortalidade. O estudo da sobrevida sugere heterogeneidade na sobrevida do RB e associação com alguns fatores sociodemográficos como escolaridade paterna, número de crianças menores de 5 anos no domicílio e abandono de tratamento. A melhoria das disparidades deve ocorrer não apenas em cenários de grande escala, como melhorar os cuidados com o sistema nacional de saúde e a redução da pobreza, mas também em ações mais personalizadas que possam atenuar essas desigualdades em indivíduos com baixo SES.

Palavras-chaves: Retinoblastoma. Cancer ocular. Atraso de diagnóstico. Fatores socioeconômicos.

ABSTRACT

MATTOSINHO, Clarissa Campolina de Sá. **Socioeconomic status and retinoblastoma survival: Experience of a tertiary cancer center in Brazil**. 2020. 130f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular cancer of childhood. Structure of health systems, socioeconomic factors and family indicators affects patient survival, despite biological predictors and availability of updated treatment practices. These characteristics make RB more sensitive to factors related to the socioeconomic status (SES) of each individual patient and knowledge of the determining factors of SES is of paramount importance in understanding disparities in outcomes. This study aims to describe 5-year overall survival of patients with RB enrolled at the National Cancer Institute (INCA) between 2000 and 2016; determine influence exerted by socioeconomic factors on survival; determine time to diagnosis of and its association with staging, death and enucleation, determine time to diagnosis and age at diagnosis of patients with RB from countries in Latin America and its association with sociodemographic factors. A retrospective revision of medical records of all patients diagnosed or suspected of RB were carried out. A structured questionnaire was designed to guide data collection performed between March and October 2017. A systematic bibliographic review of studies published between 1997 and 2017 that contained information on time to diagnosis and age at diagnosis of patients with RB was also carried out. Our sample included 160 patients with retinoblastoma with a mean age at diagnosis equal to 22.85 months (SD±14.29). Five-years Overall Survival (OS) was 78,8% (CI 95%: 72.4%-85.9%). In final multivariate model, patients whose fathers had more than nine years of study had a lower risk of death compared to those with lower educational level (HR:0.11; 95% CI 0.03-0.38). Patients from families having more than one child under five years at home had a 213% higher risk of death compared to patients living in families with no other small child (HR: 3.13; 95% CI 1.51-6.51). Treatment abandonment also had a profound effect on the risk of death (HR:7.00; 95% CI 3.17-15.49). As compared to intraocular disease at diagnosis, patients with metastatic or extraocular stage had also a significant increase in the risk of death (HR:9.40; 95% CI 4.52-19.58). In the systematic review, nine studies were selected, encompassing data from 1560 patients, from Argentina, Brazil, Chile, Honduras, Mexico and Peru. The median time to diagnosis ranged from 3 to 5months and the median age at diagnosis ranged from 16.5 to 22.2months. A prolonged time to diagnosis was observed and was associated to damaging results on retinoblastoma outcomes, particularly increasing extraocular disease, and mortality rates. The systematic review showed a prolonged time to diagnosis in Latin America, leading to a negative influence on RB outcomes, causing higher rates of extraocular disease and consequently higher mortality. Results also suggest heterogeneity in RB survival and association with some sociodemographic factors such as; paternal education, number of children under 5 years old at home and treatment abandonment. The improvement in disparities must occur not only in large-scale settings, such as improving care for the national health system and reducing poverty, but also in more personalized actions that can mitigate these inequalities in individuals with low SES.

Keywords: Retinoblastoma. Eye neoplasms. Delayed diagnosis. Socioeconomic factors

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Petrus Pawius: primeira descrição de Retinoblastoma.....	25
Figura 2 –	Primeiro relato de caso hereditário de Retinoblastoma.....	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Curva de sobrevida global de Kaplan-Meier.....	85
Gráfico 2 -	Curva de sobrevida de Kaplan Meier por sexo (masculino/feminino).....	85
Gráfico 3 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por faixa etária (< 12 m/12 a 24 m/ > 24 meses).....	86
Gráfico 4 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por raça (Branco/Pardos/Negros)....	86
Gráfico 5 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por raça (Branco/Não Branco).....	87
Gráfico 6 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por local de origem do paciente (Rio de Janeiro e Região Metropolitana/ Outras cidades do estado/ Outros estados do Brasil).....	87
Gráfico 7 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por distância média entre domicílio e o INCA (<43Km/> 43 Km).....	88
Gráfico 8 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por religião (Católicos/protestantes/outros).....	88
Gráfico 9 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por renda familiar em números de salários mínimos (0-1/ >1-2/ >2-3/ > 3).....	89
Gráfico 10 -	Curva de Kaplan-Meier por idade materna ao diagnóstico (<27 anos/ >27 anos).....	89
Gráfico 11 -	Curva de Kaplan-Meier por idade paterna ao diagnóstico (<27 anos/> 27a nos).....	90
Gráfico 12 -	Curva de Kaplan-Meier por escolaridade materna em anos de estudo.....	90
Gráfico 13 -	Curva de Kaplan-Meier por escolaridade paterna em anos de estudo.....	91
Gráfico 14 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por número de habitantes por domicílio.....	91
Gráfico 15 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por número de crianças menores de 5 anos por domicílio.....	92
Gráfico 16 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por situação de propriedade do domicílio (casa própria/ casa alugada).....	92
Gráfico 17 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por característica do domicílio (casa/barraco/apartamento).....	93
Gráfico 18 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com disponibilidade de água potável no domicílio.....	93

Gráfico 19 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com a disponibilidade de sistema de esgoto no domicílio.....	94
Gráfico 20 -	Curva de sobrevida de acordo com a presença de rede elétrica no domicílio.....	94
Gráfico 21 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com coabitação dos pais...	95
Gráfico 22 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com seguro de saúde privado.....	95
Gráfico 23 -	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com Tempo para diagnóstico (<6 meses/> 6 meses).....	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Aspectos sociodemográficos dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre janeiro 2000 e dezembro 2016 (n=160). Variáveis Categóricas.....	75
Tabela 2 - Aspectos sociodemográficos de pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre janeiro 2000 e dezembro 2016. (n=160) Variáveis contínuas.....	79
Tabela 3 - Características clínicas e de estadiamento dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre janeiro 2000 e dezembro 2016 (n=160).....	80
Tabela 4 - Intervalos de tempo de abandono e intervalos diagnósticos dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre janeiro e dezembro 2016. (n=160).....	83
Tabela 5 - Exame oftalmológico e tratamentos locais realizados por olho acometido pelo retinoblastoma.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA	Ácido desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos da América
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Gomes de Alencar
IRC	Internacional Retinoblastoma Classification
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyze
RB	Retinoblastoma
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SES	Socioeconomic Status
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results database
SG	Sobrevida global
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TRV	Teste do Reflexo Vermelho
TTD	Tempo para diagnóstico
TUCCA	Associação para Crianças e Adolescentes com Câncer
UERJ	Universidade Estadual do Rio de Janeiro
UICC	União Internacional Contra o Cancer
UTHEI	Universidade do Tennessee Hamilton Eye Institutes

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
1. REVISÃO DA LITERATURA	17
1.1. Câncer infantil	17
1.2. Estratégias para controle do câncer pediátrico no mundo	19
1.3. Câncer pediátrico no Brasil	21
1.4. Breve Histórico do Retinoblastoma	22
1.5. Epidemiologia do Retinoblastoma	25
1.6. Diagnóstico do Retinoblastoma	27
1.7. Atraso do Diagnóstico do Retinoblastoma	28
1.8. Teste do Reflexo Vermelho	29
1.9. Legislação	31
1.10. Iniciativas Internacionais para Diagnóstico Precoce	32
1.11. Diagnóstico do Retinoblastoma	34
1.12. Classificação	35
1.13. Tratamento	35
1.14. Associação de Fatores Socioeconômicos e Prognóstico	36
2. OBJETIVOS	37
2.1. Objetivo geral	37
2.2. Objetivos específicos	37
3. MÉTODOS	38
3.1. “Socioeconomic status and retinoblastoma survival: experience of a tertiary cancer center in Brazil”	38
3.2. Coleta de Dados	38
3.3. Construção e Definição das Variáveis	39
3.4. Análise Estatística	42
3.5. Considerações Éticas	42
3.6. Método do artigo “ Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review”	43
4. RESULTADOS	45
5. DISCUSSÃO	94

CONCLUSÃO	97
REFERÊNCIAS	99
APÊNDICE A - Instrumento de coleta e dicionário de variáveis.....	109
APÊNDICE B - Prediagnostic intervals in retinoblastoma: experience at an oncology center in Brazil.....	118
ANEXO A - International intraocular retinoblastoma classification (108).....	126
ANEXO B - International retinoblastoma staging system (59).....	128
ANEXO C - Classificação TNM 8 publicada pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) em 2018 (124).....	129
ANEXO D - Classificação de REESE ELLWORTH (123).....	130

INTRODUÇÃO

O ambulatório de oncologia ocular do INCA foi criado em 2006 na intenção de atender somente as crianças com retinoblastoma. Com o passar do tempo e diante da necessidade da instituição, se tornou um ambulatório de oncologia ocular que faz atendimentos para adultos e crianças com cânceres oculares, palpebrais e orbitários, além de prestar assistência a outras clínicas cujos pacientes necessitem de atenção oftalmológica. Eu ingressei no INCA em 2011 e foi através dos relatos sobre as longas trajetórias pré-diagnósticas relatadas pelas mães dos pacientes com RB que surgiu a ideia do mestrado no tema tempo para diagnóstico. No mestrado foram quantificados os intervalos do tempo diagnóstico dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre 2006 e 2013 através de um questionário aplicado aos pais e/ou cuidadores das crianças. O produto final do mestrado, artigo publicado na revista *Journal of Global Oncology*, revista filiada a *Journal of Clinical Oncology* se encontra como APÊNDICE B pois foi publicado durante o doutorado e, portanto, é também um dos produtos do doutorado.

O RB é uma doença rara; a estimativa é que um oftalmologista geral veja apenas um caso durante toda sua vida profissional. O estudo retrospectivo através da leitura completa de todos os prontuários dos pacientes com RB foi para mim, uma excelente forma de aprendizagem e aprofundamento sobre as práticas e a evolução do cuidado do RB ao longo dos anos.

Foram vários os motivos pessoais para a realização desta pesquisa; o estudo do mestrado cujo resultado corroborou com a literatura mostrando que os tempos para diagnóstico eram longos e geravam desfechos menos favoráveis, funcionou como uma introdução a essa pesquisa, onde pude me aprofundar mais nas características socioeconômicas de cada paciente e sua influência na sobrevida.

A prática diária de quase 10 anos no atendimento ambulatorial e cirúrgico dos pacientes com retinoblastoma também gerava questionamentos sobre o assunto. Qual seria o impacto de cada fator socioeconômico como por exemplo se haveria influência da distância do domicílio com o desfecho da criança. Se haveria diferenças entre crianças com pais de diferentes escolaridades, se a renda seria um fator importante mesmo quando o tratamento ofertado é teoricamente igualitário para todos os pacientes. Enfim, dúvidas teóricas geradas pela observação de vários pacientes, mas que necessitavam de uma pesquisa quantitativa para responde-las.

Esse documento está estruturado da seguinte forma, uma breve introdução seguida pela revisão bibliográfica, objetivos e métodos dois artigos publicados. Tanto o resultado como a discussão estão contidos nos artigos publicados. Os resultados oriundos da pesquisa que ainda não foram analisados pelos artigos foram expostos em tabelas de forma descritiva para análise posterior. As referências ao final deste documento são relativas a todo o documento e principalmente a revisão bibliográfica realizada, pois cada artigo tem suas referências próprias. O documento é finalizado na conclusão onde discutimos as limitações do estudo e também as possibilidades de novos estudos através do banco de dados.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Câncer infantil

Nas últimas décadas, o câncer se tornou um evidente problema de saúde pública mundial. Globalmente, o número de novos casos de câncer em todas as faixas etárias irá aumentar de 10 milhões em 2000 para 15 milhões em 2020 e 24 milhões em 2050 e cerca de 70 % dos casos são esperados em países de baixa e média renda definidos pelo Banco Mundial ⁽¹⁾.

O custo econômico global de novos casos de câncer em 2009, incluindo custos médicos e não médicos, perdas de produtividade e os custos da pesquisa do câncer foi estimado em pelo menos US\$ 286 bilhões de dólares. Nos países de baixa e média renda residem mais de dois terços da população mundial, mas representam apenas 6,2% dos recursos financeiros gastos com câncer em todo o mundo ^(1,2)

Uma proporção crescente dos casos de câncer recai sobre os países de baixa e média renda, não apenas devido a mudanças demográficas, mas também devido a uma transição dos fatores de risco resultantes da globalização das economias e comportamentos. Há uma dramática iniquidade na distribuição de recursos para o cuidado e o controle do câncer pelo mundo. Embora 80% dos anos de vida (ajustados por incapacidade) perdidos em todo o mundo devido ao câncer estão em países de baixa e média renda, esses países têm menos de 5% dos recursos globais para tratamento do câncer e controle ⁽²⁾.

O câncer infanto-juvenil não é uma exceção, das 200.000 crianças e adolescentes diagnosticados a cada ano, 80% vivem em países com recursos limitados, o que corresponde a mais 90% das mortes relacionadas ao câncer ⁽³⁾. A diferença de sobrevida entre os países de baixa e alta renda tendem a aumentar pelo aumento da população e a diminuição da taxa de mortalidade infantil e o número de crianças com câncer irá aumentar em 30% em 2020 ⁽²⁾.

O câncer na criança e no adolescente (entre 0 e 19 anos) consiste em um conjunto de doenças que apresentam características próprias, em relação à histopatologia e ao comportamento clínico⁽⁴⁾. As neoplasias da infância são consideradas raras quando comparadas com a doença em adultos e englobam entre 1% a 4% de todos os tumores malignos da maioria da população ⁽⁵⁾.

O câncer infanto-juvenil possui uma classificação própria, utilizada mundialmente. A classificação divide-se em 12 grupos com seus respectivos subgrupos:

- a) leucemias, doenças mielo-proliferativas e doenças mielodisplásicas;
- b) linfomas e neoplasias reticulo-endoteliais;
- c) tumores do SNC e miscelânea de neoplasias intracranianas e intra espinhais;
- d) tumores do sistema nervoso simpático;
- e) retinoblastoma;
- f) tumores renais;
- g) tumores hepáticos;
- h) tumores ósseos malignos;
- i) sarcomas de partes moles;
- j) neoplasias de células germinativas, trofoblásticas e outras gonadais;
- k) carcinomas e outras neoplasias malignas epiteliais;
- l) outros tumores malignos não especificados.

Entre os tipos de câncer infanto-juvenil em todo o mundo, a leucemia é o mais comum na maioria das populações (cerca de 25% a 35%) ⁽⁶⁾.

Nos países desenvolvidos, os linfomas correspondem ao terceiro tipo de câncer mais comum. Já nos países em desenvolvimento, esse tipo corresponde ao segundo mais incidente, ficando atrás apenas das leucemias. Os tumores de sistema nervoso ocorrem principalmente em crianças menores de 15 anos, com um pico na idade de 10 anos. Estima-se que cerca de 8% a 15% das neoplasias pediátricas são representadas por esse grupo, sendo o mais frequente tumor sólido na faixa etária pediátrica. Os tumores embrionários, como o retinoblastoma, o neuroblastoma e o tumor de Wilms, são responsáveis por cerca de 20% de todos os tumores infanto-juvenis e quase nunca ocorrem em outra faixa etária. Já os carcinomas representam menos de 5% dos tumores da infância, sendo o tipo mais frequente nos adultos ^(7,8).

O tratamento do câncer pediátrico é um dos grandes casos de sucesso da história da medicina do século 20⁽⁹⁾. Os avanços na caracterização clínica e biológica, o desenvolvimento de terapias adaptadas de acordo com o risco da doença em cada paciente e a otimização do cuidado de suporte aumentou consideravelmente a taxa de cura de crianças com câncer nas últimas décadas ^(10,11). Esse sucesso é exemplificado pela leucemia linfóide aguda, doença incurável na década de 50 que evoluiu para 90% de sobrevida em 5 anos ⁽⁹⁾. As leucemias e os tumores do sistema nervoso central são os tipos mais comuns, sendo as leucemias responsáveis por aproximadamente 1/3 de todos os casos de câncer pediátrico ⁽⁹⁾.

O câncer na faixa etária pediátrica costuma crescer rapidamente e pode se tornar bastante invasivo, mostrando uma tendência a ter períodos de latência menores, mas, por outro lado, com melhor resposta ao tratamento. Os tumores pediátricos, em sua maioria, apresentam achados histopatológicos semelhantes aos tecidos fetais nos diferentes estágios de desenvolvimento, sendo considerados embrionários ⁽¹⁰⁾.

Nos países de alta renda ocorrem anualmente cerca de 50.000 casos novos de câncer infantil a cada ano e 80% consegue sobreviver à doença. Ainda assim, o câncer é a principal causa de morte infantil relacionada a doenças. Já nos países de renda baixa e intermediária, ocorrem 200.000 casos novos de câncer infantil ao ano e apenas 25% das crianças sobrevivem ⁽¹²⁾.

O câncer pediátrico é considerado uma doença rara, ainda assim mais de 27.000 crianças menores de 14 anos, são diagnosticadas todos os anos nas Américas e cerca de 10.000 morrem da doença ⁽¹³⁾. A maioria dos casos (65%) ocorre na América Latina e Caribe, onde são esperados 17.500 novos casos por ano e 8.000 óbitos ⁽¹³⁾. A incidência tem crescido em torno de 1% ao ano. A mortalidade vem decrescendo, estima-se uma taxa de cura global em torno de 85% ⁽¹⁴⁾. Nos países de alta renda, o câncer é a principal causa de óbito por doença em crianças e adolescentes ⁽¹²⁾. No Reino Unido, o câncer contabiliza aproximadamente 25% de todos os óbitos em crianças de 5 a 14 anos de idade ⁽¹⁵⁾ e nos Estados Unidos, o câncer infantil é a principal causa de morte por doença em maiores de um ano ⁽¹⁶⁾.

Os diferentes tipos de câncer pediátrico exigem estratégias terapêuticas distintas ⁽¹⁷⁾. Além disso, em países de renda baixa ou moderada o custo do câncer pediátrico não é adequadamente conhecido pois existem poucos dados de incidência e raros centros com registro de base populacional ⁽¹⁷⁾. O câncer pediátrico é geralmente negligenciado pois representa uma pequena proporção dentro do câncer em geral ⁽¹⁷⁾. Apesar de representar apenas 1% dentre todos os tipos de câncer, o câncer pediátrico é a terceira causa mais comum de perda potencial de anos de vida, ficando atrás somente do câncer de mama e do câncer de pulmão ⁽¹⁸⁾.

1.2. Estratégias para controle do câncer pediátrico no mundo

Em setembro de 2018, a Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou um novo esforço - a Iniciativa Global da OMS para o Câncer Infantil - com o objetivo de atingir pelo

menos uma taxa de sobrevivência de 60% para crianças com câncer até 2030, poupando assim mais um milhão de vidas. Esse novo objetivo representa uma duplicação da taxa global de cura para crianças com câncer. Os objetivos da Iniciativa são duplos: aumentar a priorização do câncer infantil por meio da conscientização nos níveis global e nacional e expandir a capacidade dos países de oferecer as melhores práticas no cuidado do câncer infantil. Concretamente, a OMS apoiará os governos na avaliação das atuais capacidades de diagnóstico e tratamento do câncer, incluindo a disponibilidade de medicamentos e tecnologias; definir e custar programas prioritários de diagnóstico e tratamento do câncer; e integrar o câncer infantil em estratégias nacionais, pacotes de benefícios de saúde e esquemas de seguro social.

A Iniciativa Global da OMS para o Câncer Infantil, que envolve o desenvolvimento de um pacote técnico da OMS para ajudar a ampliar as capacidades nos sistemas nacionais de saúde, será alcançada com o apoio de vários parceiros. Entre eles está o Hospital de Pesquisa Infantil St. Jude nos Estados Unidos, o primeiro Centro Colaborador da OMS sobre câncer infantil, que comprometeu US \$ 15.000.000 em apoiar a implementação da iniciativa.

A Iniciativa é anunciada logo após a Terceira Reunião Global de Alto Nível sobre Doenças Não Transmissíveis, que reuniu dezenas de chefes de estado e ministros de todos os países para promover ações mais urgentes em doenças não transmissíveis - entre elas câncer, diabetes, doenças cardíacas e pulmonares - que matam 41 milhões de pessoas a cada ano. O evento é um marco para promover a consecução dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), em particular a meta 3.4 dos ODS, para reduzir a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis em um terço até 2030 ⁽¹⁹⁾.

Outra iniciativa mundial foi criada pela União Internacional Contra o Cancer (UICC) que iniciou uma campanha mundial contra o câncer infantil em 2005 para aumentar a conscientização, melhorar o atendimento e coordenar o treinamento de profissionais. Este projeto promove programas de colaboração para transferência de informações, tecnologia e outros suportes necessários no intuito de melhorar o tratamento do câncer de crianças localizadas em regiões com o acesso inadequado aos cuidados curativos ou paliativos ⁽²⁰⁾.

No Rio de Janeiro, o Instituto Desiderata, através do Projeto Unidos pela Cura, promove discussões e ações em políticas públicas de promoção do diagnóstico precoce do câncer infanto-juvenil no estado do Rio de Janeiro. Em 2003, quando fundado, o Instituto Desiderata definiu sua atuação na área de Oncologia Pediátrica. Acreditando na importância do trabalho coletivo para a solução de problemas complexos, liderou um longo processo de escuta, articulação, identificação de problemas, tomada de decisões e implementação de ações

com um grupo de profissionais de saúde, hospitais especializados e organizações não governamentais. O resultado dessa iniciativa deu origem, em 2005, ao Unidos pela Cura. Atualmente o Desiderata mantém seu papel articulador no grupo e contribui com ações estratégicas que aceleram a chegada de crianças e adolescentes com suspeita de câncer aos centros de diagnóstico e tratamento do Sistema Único de Saúde. O resultado desse trabalho conjunto foi a transformação do Unidos pela Cura em política pública implementada no município do Rio de Janeiro a partir de 2010 ⁽²¹⁾.

1.3. Câncer pediátrico no Brasil

No Brasil, o câncer infantil é a segunda causa de morte na faixa etária de 5 a 18 anos e totaliza 8% de todos os óbitos. Considerando que a primeira causa de mortalidade se refere a causas externas, como acidentes e violência, entende-se que a mortalidade por câncer é, atualmente, a primeira causa de morte por doença nessa população.

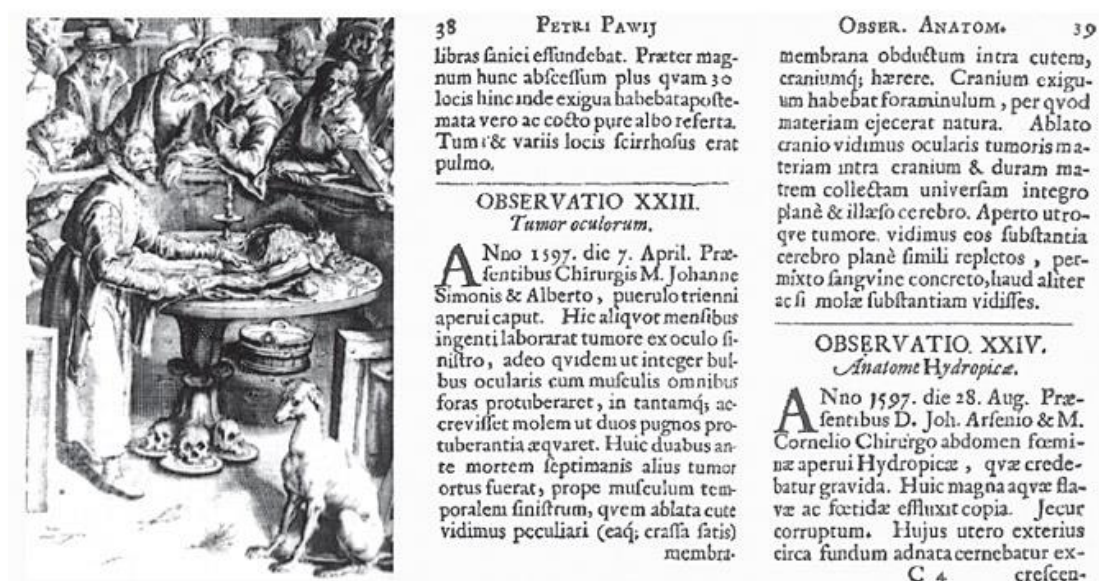
De acordo com o Instituto Nacional de Câncer, estima-se que ocorrerão em 2018-2019, 420.000 casos novos de câncer (exceto tumores de pele não melanoma), sendo esperados cerca de 12.500 casos novos em um ano e é a segunda causa de morte em crianças de 5 a 19 anos no Brasil. As Regiões Sudeste e Nordeste apresentarão os maiores números de casos novos, 6050 e 2750. No Brasil, em 2014, ocorreram 2.724 óbitos por câncer em crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos) (22). As neoplasias ocuparam a segunda posição (7%) de óbitos de crianças e adolescentes (de 1 a 19 anos) em 2014, ultrapassadas somente pelos óbitos por causas externas, configurando-se como a doença com maior mortalidade nessa faixa etária. (22).

A avaliação da incidência, mortalidade e morbidade hospitalar é importante para o conhecimento do perfil de câncer e a efetiva vigilância para a ampla utilização das informações a fim de que se transformem em ações efetivas para o controle do câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens (22).

1.4. Breve Histórico do Retinoblastoma

A primeira descrição de um caso de retinoblastoma na literatura médica foi feita pelo anatomista holandês Petrus Pawius (Figura 1) e foi republicada posteriormente por Bartolini em 1657 (23). Durante os 150 anos seguintes, poucos casos foram descritos (24), mas em 1767, um artigo publicado na revista *Medical Observations and Inquires*, descreveu um caso de uma criança de 3 anos, com doença bilateral, na qual o olho parecia ter o aspecto esbranquiçado comparado então ao “olho de gato no escuro”, termo que se tornaria clássico na descrição do RB (24). Em 1805, William Hey, um cirurgião de Leeds, no Reino Unido, usou o termo “*fungus haematodes*” pela primeira vez, para descrever casos de tumores oculares descritos como massas fungóides extremamente vascularizadas, esse termo viria a ser usado durante muitos anos (24). Em 1809, o RB foi descrito pela primeira vez como uma entidade única por James Wardrop, um brilhante cirurgião escocês que atuou em Londres durante muitos anos e publicou o livro *On fungus Haematodes or soft Cancer* (25). As disseções realizadas por Wardrop, conseguiram apontar a retina como tecido original de formação do tumor e também demonstrou corretamente as formas de disseminação tumoral, através de invasão do SNC e metástases a distância para outras partes do corpo.

Figura 1 – Petrus Pawius: primeira descrição de Retinoblastoma



Fonte: Pawius P. Observatio XXIII. Tumor oculorum. In: Observationes Anatomicae Selectiores. Appended to: Bartholinus T. Historiarum Anatomicarum Rariorum, Centuria III & IV.

James Wardrop também foi o primeiro a defender a tese, combatida durante muitos anos, na qual a melhor forma de tratar e preservar a vida das crianças acometidas pela doença, seria através da extirpação precoce do globo ocular (25). Os procedimentos mais modernos para a enucleação foram descritos por Bonnet em Paris e Ferral em Dublin (26,27).

A primeira tentativa de tratar o RB com radiação aconteceu em 1903, em Austin no Texas, quando H.L. Hilgartner realizou 84 aplicações (dose desconhecida) no olho de uma criança com “glioma” no olho direito (28). Verhoeff em 1921, foi o primeiro autor a relatar um caso bem documentado de RB curado através da radioterapia (29). Kupfer, em 1953, foi o primeiro oftalmologista a associar quimioterapia intravenosa (mostarda nitrogenada) com radioterapia no tratamento do RB (30).

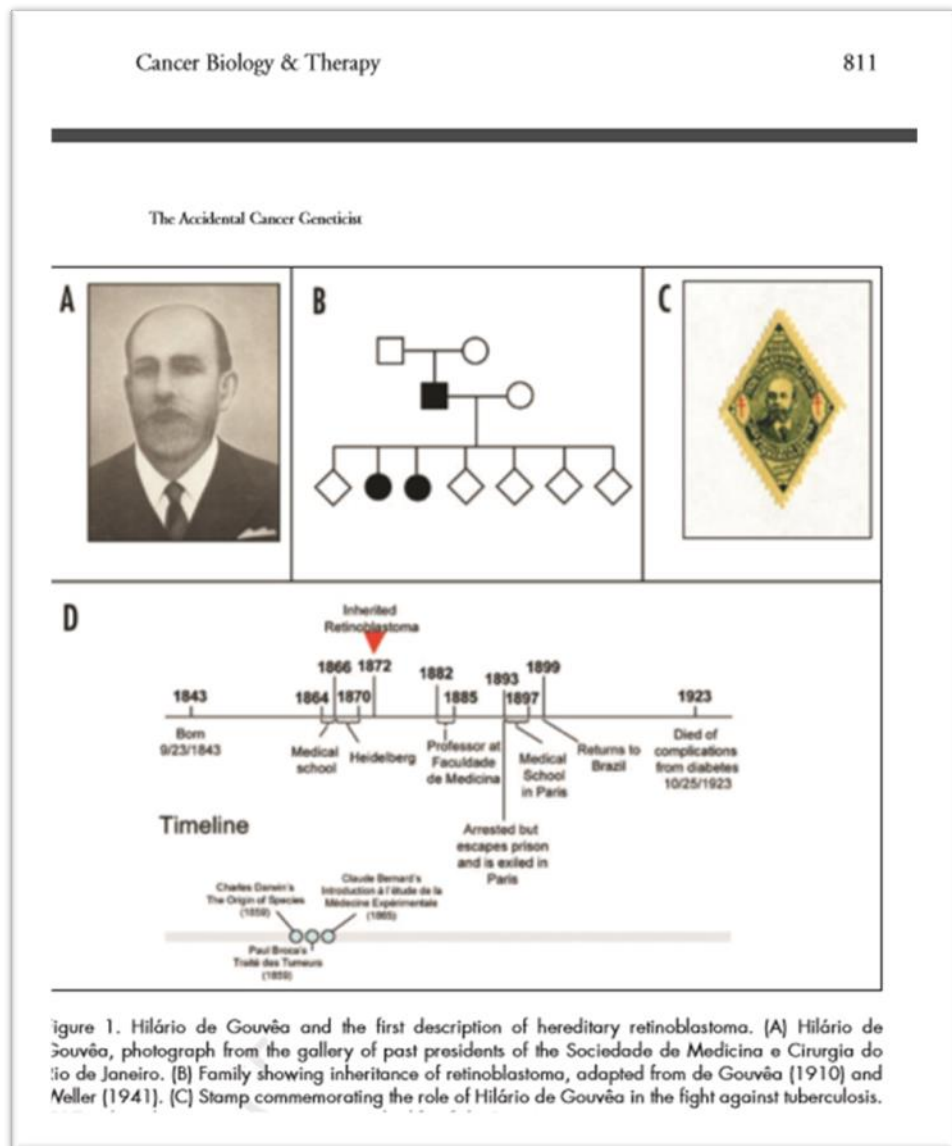
Na década de 90, a associação de quimioterapia venosa e tratamento local (crioterapia, laser terapia e braquiterapia) começou a se difundir pelo mundo todo, no intuito de preservar olhos e consequentemente a visão (31).

É interessante ressaltar que todos os avanços no tratamento do RB, aconteceram sem que houvessem estudos colaborativos importantes, ou randomização dos pacientes. Nesse sentido, a oncologia ocular não seguiu os moldes investigativos da oncologia moderna (32). Apesar de ser um câncer raro, o aumento da sobrevida do RB foi a mais rápida dentre todos os tumores pediátricos. Os tratamentos novos, sobretudo a partir da década de 70, foram tão eficazes e bem sucedidos que estudos clínicos randomizados se mostraram desnecessários (32). O tratamento do RB é uma caso notório de sucesso dentro da oncologia pediátrica, com uma taxa de cura atingindo 95% (33,34).

O papel da hereditariedade no RB, só começou a ser estudado a partir do século 19, pois até então, a doença era mal definida e não haviam sobreviventes (24). Em 1821, doze anos após a descrição de RB por Wardrop, Lerche descreveu uma família na qual quatro dos sete filhos eram afetados pela doença (35). O oftalmologista carioca, Hilário de Gouvêa (Figura 2) foi o primeiro autor a relatar uma caso de sobrevivente de RB cujos filhos também foram afetados pela doença (36). Durante o século 20, com o aumento de sobreviventes, mais estudos científicos foram realizados a propósito do padrão de hereditariedade do RB. Mas foi somente em 1971, que Knudson evidenciou o modelo de transmissão conhecido como “duplo hit”, no qual são necessárias dois eventos mutacionais para o desenvolvimento do RB (37). Pacientes com a forma não hereditária, desenvolvem o RB após duas mutações nas células somáticas (pós-zigóticas), dando origem a forma unilateral da doença. Já os pacientes com a forma hereditária da doença, já possuem uma mutação inicial nas células germinais pré-

zigóticas e posteriormente sofrem uma segunda mutação nas células somáticas dando origem a forma bilateral do RB.

Figura 1 – Primeiro relato de caso hereditário de retinoblastoma(38)



Fonte: Monteiro A, Waizbort R. The accidental cancer geneticist: Hilário de Gouvêa and hereditary retinoblastoma. Cancer biology & therapy. 1o de junho de 2007;6:811–3.

O RB foi o primeiro câncer a ter origem genética e serviu de modelo na compreensão da oncogênese (37). O gene RB1, foi o primeiro gene supressor tumoral descoberto e clonado. Se mostrou posteriormente um importante agente controlador do ciclo celular em todos os tecidos humanos, após sua clonagem, mais de 40 genes hereditários cancerígenos foram clonados (37).

1.5. Epidemiologia do Retinoblastoma

O RB é a neoplasia intraocular mais comum da infância que se origina da membrana neuro-ectodérmica da retina embrionária e corresponde a 2 a 4 % dos tumores malignos pediátricos (8,39,40). É um câncer da primeira infância, geralmente descrito como um tumor raro (41). No entanto, alguns estudos sugerem que ele seja o câncer ocular mais frequente no mundo (40). Por se tratar de um tumor embrionário, sua incidência depende da idade, e portanto, é difícil de ser calculada (42). A incidência do RB depende da taxa de natalidade (40), nos Estados Unidos e Europa, a incidência fica em torno de 11 casos novos por milhão de habitantes abaixo de 5 anos de idade (39,43,44). Estima-se que 300 crianças desenvolvam RB a cada ano nos Estados Unidos e 400 no Brasil. Esse número corresponde a 1 caso por 15000 a 20000 nascidos vivos e são esperados aproximadamente 9000 casos novos por ano no mundo (45). Destes 50% já são diagnosticados com doença extraocular, ou seja, em fase já avançada e prognóstico visual e vital reservados (46).

No Hospital do Câncer AC Camargo em São Paulo, o RB foi o tumor sólido mais frequente no departamento de Pediatria entre 1953 e 1962. Entre 1998 e 1994 representou 11,1% de todos os tumores pediátricos, sendo o segundo tumor sólido mais frequente e nos anos de 1991 a 1997, o RB correspondeu à terceira neoplasia pediátrica mais frequente neste hospital que possui uma das maiores casuísticas do Brasil e da América Latina (47). Em um estudo de base populacional realizado em São Paulo de 1998 a 2002, as taxas de incidência do RB por milhão bruta e ajustadas foram de 6,03 e 7,37 respectivamente (48). Existem evidências indiretas que o RB é o tumor sólido mais frequente nos setores de oncologia pediátrica de países em desenvolvimento como em algumas regiões da África, Índia e América Latina (49). No setor de oncologia pediátrica do INCA, onde são atendidos os tumores sólidos pediátricos, o RB é a neoplasia mais frequente por tipo histológico. Os tumores do SNC são mais frequentes, porém têm histologias variadas.

Possivelmente, sua incidência do RB não seja igualmente distribuída pelo mundo. Apesar de não haver predisposição racial ou por gênero estabelecidas na literatura, países de renda baixa ou média reportam uma incidência aumentada da doença (16,40,45). Parece acontecer com mais frequência em algumas áreas da África e Índia e em descendentes de nativos americanos no continente norte americano, mas são poucos os estudos de base populacional (8,50). Trabalhos recentes mostram uma incidência aumentada do RB em

algumas áreas do Brasil e México (51,52). No entanto, não está determinado se estas variações geográficas são devidas a fatores étnicos ou socioeconômicos.

O RB pode ter como apresentação duas formas clínicas distintas. Uma forma bilateral ou multifocal, hereditária, correspondente a 25% de todos os casos, caracterizada pela presença de mutações germinativas do gene RB1 e que pode ser herdado de um sobrevivente afetado (25%) ou pode ser resultado de uma nova mutação germinativa (75%). E uma forma unilateral ou unifocal (75% de todos os casos), 90 % dos quais não são hereditários e considerados esporádicos. Cerca de 10% dos casos germinativos são unilaterais e unifocais. Porém, na ausência de uma história familiar positiva, não é possível, sem rastreamento genético, determinar quais casos unilaterais envolvem a linhagem germinativa e, assim, sejam transmissíveis para a geração seguinte (53).

O RB é um câncer que ocorre na criança pequena; dois terços dos casos são diagnosticados antes dos 2 anos de idade e 95% antes dos 5 anos. A idade de apresentação se correlaciona com a lateralidade e o atraso no diagnóstico (53). Pacientes com doença bilateral tendem a se apresentar em uma idade mais jovem (geralmente antes de 1 ano de idade) do que pacientes com doença unilateral (muitas vezes em segundo ou terceiro ano de vida) (54). Metade dos casos de RB diagnosticados durante o primeiro ano de vida têm doença bilateral e, em contrapartida, menos de 10% são diagnosticadas após o primeiro ano de vida. O diagnóstico durante o primeiro mês de vida é incomum, exceto em casos familiares onde o rastreamento precoce é recomendado. Contudo, independentemente de haver história familiar, mais de 90% dos casos neonatais são de doença bilateral na apresentação ou se desenvolverá de forma metacrônica. As características de apresentação do RB variam dependendo da localização geográfica da criança afetada.

Nos países de alta renda, em mais da metade dos casos, o sinal de apresentação é a leucocoria. O estrabismo é o segundo sinal de apresentação mais comum, e, geralmente, correlaciona-se com o envolvimento macular (área central da retina). Trata-se de um sinal inespecífico que está frequentemente presente em crianças normais e, desta maneira, também é muitas vezes negligenciado como um sinal de RB (Figura 3). Os tumores intraoculares avançados podem tornar-se dolorosos como resultado do glaucoma secundário. Crianças mais velhas podem referir uma baixa visual (39).

1.6. Diagnóstico do Retinoblastoma

O diagnóstico de RB intraocular geralmente é realizado através de um exame sob anestesia geral com a pupila dilatada para possibilitar o estudo de toda a retina. Os tumores endofíticos são aqueles que crescem para dentro da cavidade vítrea. Por causa da sua friabilidade, a lesão endofítica pode semear a cavidade vítrea. Já as lesões exofíticas crescem no espaço subretiniano causando assim descolamento progressivo da retina e sementes subretinianas. Uma documentação detalhada deve ser realizada quanto ao: número, localização e tamanho dos tumores; presença de descolamento de retina e fluido subretiniano; e presença de sementes vítreas, sub-retinianas e sementes em câmara anterior (53).

Os estudos de imagem adicionais que ajudam no diagnóstico incluem ultrassonografia bidimensional e ressonância nuclear magnética. Esses estudos de imagem são particularmente importantes para a avaliação da extensão extraocular e na diferenciação de outras causas de leucocoria além do RB. A ressonância magnética é uma ferramenta importante, mas pode não determinar o comprometimento do nervo óptico. A identificação correta da invasão do nervo óptico por estudos de imagens é muito difícil (55). Quando há um espessamento óbvio do nervo óptico não existem dúvidas sobre o comprometimento histológico e a classificação como doença extraocular (56). A ultrassonografia pode ser útil no diagnóstico, porque pode revelar calcificações de alta refletividade, assim como durante o curso do tratamento, para monitoramento do tamanho do tumor (57).

Como nos países de menor renda, a apresentação do RB ao diagnóstico mais avançada é, em geral, mais frequente e a enucleação segue sendo o tratamento curativo nos casos localmente avançados. Neste contexto ainda há diversos desafios como a recusa da família ao tratamento mutilante, o abandono do tratamento e a alta prevalência de pacientes com invasões de estruturas oculares críticas (por exemplo, nervo óptico, esclera e coróide) (58). Para estes pacientes sob risco de recaída extraocular está, geralmente, indicado tratamento adjuvante após a enucleação para prevenção deste risco. A publicação em 2006 do estadiamento IRSS (59) e em 2009 de consenso de patologia padronizado (60) permitiram uma análise mais adequada das diferentes estratégias em diferentes subgrupos de pacientes em todo o mundo e comparação dos estudos (61). O RB, embora considerado um tumor raro, tem a grande parte dos pacientes concentrados em países de baixa e média renda e, por outro lado, maioria dos locais de excelência para o tratamento do RB está em países de alta renda (45).

A doença metastática ao diagnóstico é, atualmente, mais rara em países de menor renda, ainda que a disseminação extraocular microscópica ainda ocorra mais frequentemente que em países de alta renda (62). A doença metastática ao diagnóstico ocorre em cerca de 10% a 15% dos pacientes, e, geralmente em associação com características histológicas intraoculares distintas, tais como invasão coroidal e escleral, ou envolvimento da íris, corpo ciliar ou nervo óptico além da lâmina cribrosa. Nestes casos, exames de estadiamento adicionais devem ser realizados incluindo: cintilografia óssea, aspirados e biópsias da medula óssea, ultrassonografia abdominal e punção lombar. Geralmente, na ausência de fatores de alto risco de recaída em pacientes que foram submetidos a enucleação e em pacientes com doença intraocular submetidos a tratamentos com intenção conservadora ocular, a realização de exames para detecção de doença metastática não é necessária.

1.7. Atraso do Diagnóstico do Retinoblastoma

Nos países em de renda intermediária e baixa, o diagnóstico é muitas vezes tardio, geralmente com disseminação extraocular e prognóstico reservado (62–72). O atraso para referenciar pode ser uma das explicações possíveis para o atraso diagnóstico do RB (46,73,74). No entanto, já foi sugerido que exista uma forma mais agressiva com apresentação em crianças um pouco mais velhas nos países em desenvolvimento (75).

O pediatra geral e os médicos da assistência primária, tem um papel difícil no diagnóstico do câncer, pois ao longo da sua carreira irão presenciar apenas um ou dois casos de neoplasia maligna pediátrica (76). Eles são geralmente os primeiros a serem confrontados com o problema e, portanto, seu papel é essencial pois o prognóstico da criança dependerá da sua rapidez de reação no estágio inicial da doença(77). No caso específico do RB, todo relato de leucocoria deve ser abordado com seriedade e até prova do contrário ser considerado um RB em potencial (41).

Ainda que o RB tenha sinais de apresentação bastante específicos como a leucocoria e o estrabismo, na maior parte das vezes a doença não é detectada nas consultas rotineiras de puericultura. Diversos motivos foram sugeridos para explicar a baixa taxa de detecção pela assistência primária; tumores na retina periférica só detectáveis quando observados em diversos ângulos, em contraponto a observação frontal mais frequente nas consultas, subutilização das visitas de puericulturas, luzes excessivas no ambiente de consultório

provocando contração pupilar e dificultando a observação do reflexo vermelho, crianças pequenas pouco colaborativas com o exame, métodos inadequados para realizar o teste do reflexo vermelho e principalmente, o baixo grau de suspeição em relação ao câncer pediátrico de forma geral (46).

1.8. Teste do Reflexo Vermelho

Alguns argumentam que devida à baixa incidência, o RB não preocupa os profissionais da assistência primária. No entanto, doenças como fenilcetonúria (1/18.000), galactosemia (1/57.000), doença do xarope de bordo (1/28.00), deficiência de biotinidase (1/80.000) são todas bem menos frequentes que o RB, e alvo de programas de rastreamento bem sucedidos, como o teste do pezinho (78,79). A realização do Teste do Reflexo Vermelho (TRV) pelos médicos da atenção primária permite uma excelente oportunidade para a detecção precoce do RB e outras patologias oculares (80,81).

O TRV é uma ferramenta de rastreamento de várias patologias oculares que comprometem a transparência dos meios oculares, como catarata, glaucoma, toxoplasmose, descolamentos de retina e retinoblastoma. O TRV deve ser realizado utilizando um oftalmoscópio direto, a 30 cm do olho do paciente, em sala escurecida. Não havendo necessidade de colírios dilatadores. Em caso de reflexo alterado ou suspeito, o paciente deve ser encaminhado para o médico oftalmologista. Todos os nascidos devem ser submetidos ao TRV antes da alta da maternidade e, pelo menos, duas a três vezes ao ano, nos três primeiros anos de vida. Uma vez detectada qualquer alteração, o neonato precisa ser encaminhado para esclarecimento diagnóstico e conduta precoce em unidade especializada (82).

Sendo assim, o TRV é garantido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), assim como, uma vez detectada qualquer alteração, o encaminhamento do neonato para diagnóstico e conduta em unidade especializada. Igualmente, a Agência Nacional de Saúde Suplementar garante a cobertura obrigatória do teste no rol de procedimentos oferecidos pelas operadoras de planos de saúde (82).

Na maioria dos casos, os pais são os primeiros a notar a leucocoria mas dependendo da localização e do tamanho do tumor, ela pode ser inicialmente intermitente e muitas vezes interpretada como uma ilusão de óptica pelos pais ou pelos profissionais de saúde (42). Com o crescimento tumoral, a leucocoria se torna mais evidente e permanente. Não é raro identificar

leucocoria em fotos (fotoleucocoria) precedendo o diagnóstico por vários meses, principalmente se o modo antirreflexo da máquina fotográfica estiver desativado (42).

Muitos pais passam por um período prolongado de estresse entre o início dos sintomas e o diagnóstico do câncer (45,83), muitos pais se queixam da necessidade de persistência para realizar maiores investigações em seus filhos e muitas vezes ouvem do profissional de saúde que não há nada de errado com a criança (84). Esse atraso só termina quando procuraram outro profissional de saúde ou alguma intercorrência clínica aconteceu (84).

Em um estudo realizado em Londres para definir o papel da educação na realização do TRV, foram enviados pôsteres educativos a 200 médicos generalistas, pediatras e neonatologistas. Os pôsteres explicitavam de forma concisa a técnica correta e os resultados possíveis do teste e também continham os endereços para referenciar os pacientes com testes alterados. Os autores perceberam que houve um aumento no número de referências, passando de zero para 21 referências após o envio dos pôsteres (85). Eles recomendam que o teste seja realizado em todos os recém-nascidos antes da alta hospitalar e novamente com seis semanas de vida. Também recomendam que o TRV seja feito quando há alguma alteração ocular como estrabismo ou baixa visual. Finalmente, os autores enfatizam que os profissionais de saúde que lidam com crianças devem estar sempre alertas para detecção precoce das patologias que ameaçam a visão e a vida. Os oftalmologistas que cuidam de crianças devem estabelecer caminhos apropriados de referência facilitando o encaminhamento e o diagnóstico precoce (85).

A dilatação pupilar para a realização do TRV ainda é um assunto controverso dentro da oftalmologia (86). Já foi demonstrado que a dilatação pupilar melhora drasticamente a detecção da leucocoria em pacientes portadores de RB (87). Entretanto, alguns questionam a eficácia da dilatação pupilar na rotina dos pediatras para o diagnóstico do RB, uma vez que a incidência é baixa (88). Alguns efeitos colaterais graves também estão associados com a dilatação pupilar como convulsão, reações psicóticas e hemorragias intracranianas em prematuros (89). O número de reações adversas poderia suplantiar o número de casos diagnosticados de RB. Uma análise feita por Mills sobre o custo da dilatação caso ela fosse realizada de maneira universal foi apresentada na *American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* em 2001. Segundo Mills haveria um acréscimo de 1,8 casos diagnosticados por 100.000 crianças, com um custo estimado de \$724.000 por caso adicional detectado (77). A dilatação pupilar de rotina ainda é bastante controversa conforme discutido acima mas a realização do TRV em várias posições oblíquas além da observação direta parece ser eficaz e não apresenta contraindicações ou possíveis efeitos colaterais (87).

Para alcançar a detecção precoce do RB, a educação de pais e profissionais de saúde são essenciais. As técnicas de realização do TRV deveriam ser reavaliadas, enfatizando a necessidade de redução da luz ambiente e intensidade apropriada da luz do oftalmoscópio (90). A educação dos pais através do fornecimento de material educativo ilustrado sobre leucocoria e estrabismo e a valorização das queixas são de suma importância, pois o contato frequente em diversos ângulos e iluminação permite aos pais a detecção de alterações sutis no reflexo ocular e no alinhamento dos olhos que são de difícil reprodução no ambiente ambulatorial ou hospitalar (88).

Todos os profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento do RB devem reconhecer o papel vital do profissional da assistência primária na detecção do RB. Com um aumento da suspeita e referência imediata em caso de queixas sugestivas de leucocoria, mais crianças terão acesso a tratamentos menos agressivos e maior chance de conservar a visão e os olhos(79).

1.9. Legislação

A lei brasileira nº 12.637 sancionada em 14 de maio 2012, instituiu o Dia Nacional de Conscientização e Incentivo ao Diagnóstico Precoce do Retinoblastoma (91). De acordo com essa lei, o dia 18 de setembro marca a celebração da data anualmente em todo país. Essa iniciativa visa educar a população leiga, os profissionais de saúde para ampliar o diagnóstico precoce e salvar a visão e a vida das crianças acometidas. A proporção de pacientes com doença avançada ao diagnóstico vem paulatinamente diminuindo no Brasil; o percentual de pacientes que se apresentava ao diagnóstico com doença extraocular, passou de 56% entre 1975 e 1985 para 24,8% entre 1986 e 1990 e por fim 24,2% entre 1991 e 1994 (92). O aumento do diagnóstico em fase inicial, ainda intraocular, deve-se a vários motivos como; campanhas de esclarecimento a população leiga, artigos em revistas não médicas, *outdoors* em pontos estratégicos da cidade, cursos destinados aos médicos em faculdades de medicina e publicações em revistas médicas (92).

No âmbito federal, a realização do rastreamento do RB está citada no Caderno de Atenção Básica número 29 do Ministério da Saúde, na seção referente à Detecção Precoce de Câncer (93). Além disso, o TRV está incluído na Rede Cegonha, estratégia do Ministério da Saúde composta por um conjunto de medidas para garantir atendimento seguro e humanizado

as gestantes e crianças até os dois primeiros anos de vida do bebê. Nessa estratégia, o TRV é preconizado para 100% das crianças logo após o nascimento, nos 4°, 6°, 12° e 25° mês (94).

A Lei Estadual do Rio de Janeiro nº 4.582 de 2005 dispõe sobre a realização, nos recém-nascidos (prematturos, portadores de trauma de parto, portadores de infecção congênita ou doenças genéticas) os exames de pesquisa do reflexo vermelho e verificação de estrabismo, antes da alta do berçário (95).

No âmbito municipal, a Secretaria de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, através da Carteira de Serviços, (Relação de Serviços Prestados na Atenção Primária a Saúde), preconiza a realização do TRV, no módulo de Atenção Centrada na Criança e Adolescente. A recomendação faz parte da triagem neonatal e deve ser realizada em toda criança recém-nascida no território, no período neonatal, para detecção de catarata congênita, e nos 2°, 6° e 12° mês de vida. A criança com alguma alteração deve ser encaminhada ao oftalmologista através da regulação (96).

1.10. **Iniciativas Internacionais para Diagnóstico Precoce**

No Brasil, uma campanha nacional apoiada pela TUCCA (Associação para Crianças e Adolescentes com Câncer) e pelo INCTR (*International Network for Cancer and Treatment Research*) para melhorar o diagnóstico do RB teve início em 2002 (97). As estratégias foram desenvolvidas em três níveis. Primeiramente foram distribuídos folhetos e pôsteres nas principais ruas de São Paulo, seguido por treinamento de professores de escolas primárias, com mais de 1000 seminários apresentados em mais de 100 escolas ao longo de 5 anos e finalmente, treinamento específico sobre retinoblastoma para estudantes de medicina e médicos da assistência primária. Houve um incentivo ao uso de fotografias com flash para diagnosticar precocemente a leucocoria, usando o lema “Fotografe seu filho com flash” (98). Após essa iniciativa, a taxa de retinoblastoma diagnosticados em estágio extraocular caiu de 56% em 1985 para menos de 10% em 2003 (99,100).

Entretanto, desigualdades geográficas permanecem. A maior redução ocorreu nos estados do Sudeste, mas não houve efeitos nos estados do Nordeste, onde quase 50% se apresentam ainda em estágio extraocular. Os pacientes negros, com idade maior que 24 meses e atraso superior a 6 meses tiveram correlação significativa com doença extraocular. Estima-

se que mais de 100 casos tenham sido diagnosticados graças à campanha, mas os números reais de pacientes beneficiados ainda são incertos (47,101).

Calcado no sucesso de programas de oncologia pediátrica na América Central para melhoria de resultados no tratamento de crianças com leucemia linfóide aguda, foram desenvolvidos programas para diagnosticar e tratar o RB em El Salvador, Honduras e Guatemala. Foram feitas parcerias entre os centros de oncologia locais destes países e o St Jude Children`s Hospital e o setor de oncologia ocular da Universidade do Tennessee Hamilton Eye Institute (UTHEI).

Em Honduras, um programa visando o diagnóstico precoce do retinoblastoma, foi feito em associação a campanhas de vacinação do governo local e programas de educação dos profissionais da atenção primária. Na Guatemala, além do programa de estímulo ao diagnóstico precoce e educação dos profissionais, foi criada uma clínica satélite de oftalmologia assim como um centro de referência com profissionais treinados nos EUA com conhecimentos em retinoblastoma. Uma parceria foi também estabelecida com o Projeto Orbis (Organização humanitária sem fins lucrativos, voltada para a prevenção da cegueira e tratamento nos países subdesenvolvidos). De acordo com os autores do programa de Honduras, o RB, assim como outras neoplasias infantis, geralmente não é uma prioridade nos países em desenvolvimento e os recursos para promoção do diagnóstico precoce são improváveis. Por essa razão, a campanha de promoção para o diagnóstico precoce foi desenhada para estar ligada a campanhas de vacinação que tem uma cobertura maior que 95% para crianças pequenas. Desde 2003, pôsteres e folhetos são distribuídos durante as campanhas anuais de vacinação e profissionais da área de saúde foram orientados sobre a doença. Cerca de 22.000 pôsteres foram distribuídos em um período de dois anos em 1414 centros de saúde. Estima-se que 500.000 pais foram informados. Os profissionais de saúde receberam material educativo. O custo dos pôsteres e folhetos foi de US\$ 2.700 por ano. O programa Hondurenho para o diagnóstico precoce foi, portanto, relativamente barato e se mostrou efetivo, pois houve um aumento na referência com diminuição do atraso de 7,2 para 5,5 meses, e principalmente, um decréscimo significativo na ocorrência de doença extraocular (de 73% para 35%).

O programa de El salvador foi o de maior sucesso em termos de diagnóstico precoce e redução do abandono, os autores inferem que talvez isso seja explicado pelo tamanho pequeno do país e a população mais homogênea. O objetivo final dos programas é desenvolver programas auto suficientes capazes de prover diagnóstico e taxas de cura de 90% semelhante aos países desenvolvidos (102).

Na tentativa de aproximar esses dois espectros, foi realizado em 2007, o simpósio *Retinoblastoma; One World, One Vision* com participantes de diversas regiões para discutir as experiências e problemas. Uma das estratégias de maior sucesso para melhoria das taxas de cura é o “*twinning*”. Essa estratégia inclui um centro já existente de oncologia-hematologia, apoio comunitário e comunicação estreita com um programa mentor de um país desenvolvido. Os objetivos principais são desenvolvimento de unidades de câncer pediátrico, alianças entre governos e parcerias com instituições privadas e não governamentais para estabelecimento de melhores práticas. Eventualmente, os novos programas podem vir a participar de pesquisa em colaboração com os grandes centros (101).

1.11. Diagnóstico do Retinoblastoma

A leucocoria é o sinal inicial mais comum do RB, corresponde a aproximadamente 60 a 80% dos casos novos diagnosticados (41,45,54), é geralmente percebida por algum membro da família ou através de fotografias com flash, mostrando a pupila branca e levando os pais a procurar ajuda médica (46). O estrabismo é o segundo sinal mais comum nos Estados Unidos e Europa (41,46). Em países de renda moderada e baixa, onde a doença geralmente se apresenta de forma mais avançada devido ao atraso diagnóstico, os sinais de doença mais avançada são mais frequentes como, proptose, buftalmia, hipópio e pseudocelulite (41,45). Essas formas de apresentação são mais comuns em crianças mais velhas e representam pior prognóstico vital e visual (103).

A metade dos casos de leucocoria são causadas pelo RB mas o diagnóstico diferencial para esse sinal é bastante vasto (41). Os diagnósticos diferenciais mais comuns são doença de Coats, persistência do vítreo primária, hemorragias retinianas ou vítreas organizadas, toxocaríase ocular, vítreo-retinopatia exsudativa familiar, colobomas, hamartomas astrocíticos e descolamento retiniano regmatogênico (104).

É importante a confirmação clínica do diagnóstico de RB antes do início do tratamento, biópsias não são recomendadas devido ao risco de disseminação tumoral (105). O diagnóstico do RB deve ser feito sempre por um oftalmologista com experiência em identificar a doença baseado nos achados clínicos caracterizados por uma massa amarelo esbranquiçada associada a acúmulo de líquido subretiniano e/ou sementes (104).

1.12. Classificação

A classificação de Reese-Ellsworth foi usada durante muitos anos e predizia o risco de preservação da visão após a radioterapia (106). Com o advento da quimioterapia venosa associada a terapias locais, o uso da radioterapia no tratamento do RB diminuiu drasticamente. Uma análise do SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database) nos Estados Unidos revelou que na década de 80, aproximadamente 30% dos pacientes com RB recebiam radioterapia. Após 1995, apenas 2% foram irradiados (107) e uma nova classificação foi desenvolvida para corresponder aos avanços no tratamento. Em 2004, uma conferência de especialistas desenvolveu a *International Intraocular Retinoblastoma Classification* (IIRC). Esta nova classificação é preditora do sucesso para preservação do globo ocular e visão, com o uso da quimioterapia e terapias locais (108). Enquanto a IIRC é utilizada no manejo do RB intraocular, os pacientes enucleados, com doença extraocular ou metastática são estadiados através da *International Retinoblastoma Staging System* (IRSS) (59) que se mostrou excelente para determinar o prognóstico do RB (58). O *American Joint on Cancer Classification* (AJCC), na sua oitava edição, pela primeira vez na oncologia, o fator de hereditariedade ao classificar o RB. O estadiamento do RB deve evoluir para o uso do conceito de doença residual mínima na avaliação de resposta ao tratamento, como é o caso de outras neoplasias pediátricas como a leucemia linfóide aguda (105).

1.13. Tratamento

A enucleação é o tratamento definitivo para o RB intraocular (45) e tem sido o padrão-ouro para os casos unilaterais avançados e o olho mais comprometido nos casos bilaterais (105). Os avanços na quimiorredução, das terapias locais e das técnicas de avaliação por imagem da órbita, houve um declínio progressivo na frequência de enucleações⁽¹⁶⁾. Devido ao risco de segundas neoplasias e dos avanços nas terapias locais, a radioterapia de feixe externo é atualmente raramente utilizada nos países de alta renda (109).

No início da década de 90, a combinação de drogas com vincristina, etoposide e carboplatina começou a ser usada em larga escala para tratar o RB (105). A quimioterapia venosa é usada de forma neoadjuvante associada a terapias locais ou como tratamento

quimioterápico primário nos casos de envolvimento extraocular (110). A quimioterapia venosa também é usada como tratamento de transição chamado “*bridge therapy*”, em crianças pequenas ou abaixo de 6 kg candidatas a quimioterapia intra-arterial (110,111).

A infusão de quimioterapia intra arterial da artéria oftálmica foi inicialmente descrita em 2004 por Yamane e refinada por Gobin e Abramson (112–115). Apesar da aparente dificuldade em cateterizar uma artéria de pequeno calibre, essa técnica é atualmente utilizada mundialmente e aumentou expressivamente as taxas de preservação do globo ocular (116). A injeção de quimioterapia através de injeções intra vítreas também vem sendo cada vez mais utilizada, principalmente no tratamento de sementes vítreas (117–119).

Houve um nítido progresso no tratamento conservador do RB nas últimas duas décadas que culminaram com duas mudanças de paradigma na estratégia terapêutica (42). Em primeiro lugar o advento da quimioterapia venosa na década de 90 permitiu o abandono progressivo do uso da radioterapia. Cerca de 10 anos depois, o advento da quimioterapia aplicada in-situ, através da quimioterapia intra-arterial, intra-vítrea e intra-cameral, permitiu um aumento significativo nas taxas de preservação ocular, erradicação do uso da radioterapia para preservação e redução do uso de quimioterapia venosa (42).

1.14. Associação de Fatores Socioeconômicos e Prognóstico

A literatura médica mostra que o acesso à saúde ainda é um problema multifatorial nos países em desenvolvimento (120). Diversos fatores como pobreza, analfabetismo, abandono do tratamento e distância dos grandes centros com unidades oncológicas capazes para tratar o câncer contribuem para o atraso no diagnóstico e tratamento do câncer. No caso específico do RB a detecção precoce é determinante para o prognóstico da doença (76).

Os fatores sociodemográficos como idade, estadiamento e lateralidade também podem influenciar o prognóstico do retinoblastoma (45,121). Estudos relativos a outros tumores pediátricos como leucemia mieloide aguda, neuroblastoma, linfoma de Hodgkin, rabdomiossarcoma e tumores do SNC já mostraram que crianças provenientes de locais e famílias com situação socioeconômica precária enfrentam barreiras no diagnóstico, seguimento e tratamento do câncer (122).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a associação entre o perfil sociodemográfico e epidemiológico com a sobrevida dos pacientes com retinoblastoma matriculados no Instituto Nacional de Cancer entre janeiro do ano 2000 e dezembro de 2016.

2.2. Objetivos específicos

Os objetivos específicos são:

- a) calcular a sobrevida global em 5 anos dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre 2000 e 2016 (n=160);
- b) medir a influência exercida pelos fatores socioeconômicos na sobrevida dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre 2000 e 2016 (n=160);
- c) calcular o tempo para diagnóstico (intervalo de tempo entre início dos sintomas e matrícula) dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre 2000 e 2016 (n=160);
- d) analisar a relação entre tempo para diagnóstico, estadiamento e óbito dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre 2000 e 2016 (n=160);
- e) comparar o tempo para diagnóstico e a idade ao diagnóstico dos pacientes com retinoblastoma descritos em artigos publicados na América Latina sobre através de uma revisão sistemática;
- f) apresentar os fatores sociodemográficos e clínicos associados ao tempo para diagnóstico descritos em artigos publicados sobre pacientes com retinoblastoma em países da América Latina.

3. MÉTODOS

Os métodos dos dois artigos publicados serão apresentados separadamente. Em primeiro lugar, a metodologia do artigo sobre a associação dos fatores socioeconômicos com a sobrevida e em seguida a metodologia da revisão sistemática.

3.1. Métodos do artigo “Socioeconomic status and retinoblastoma survival: experience of a tertiary cancer center in Brazil”

Foi realizado um estudo retrospectivo incluindo todos os pacientes portadores de retinoblastoma matriculados no Instituto Nacional de Câncer (INCA), localizado no Rio de Janeiro, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2016. O INCA é um centro de tratamento de câncer terciário, para adultos e crianças, onde são implementadas ações integradas no controle e prevenção do câncer, como um órgão auxiliar do Ministério da Saúde. Entre os anos 2000 e 2016, foram matriculadas no setor de oncologia pediátrica, uma média de 240 crianças por ano. Os pacientes hematológicos não fazem parte desta amostra pois são admitidos e tratados por outro setor. Os tumores do sistema nervoso central, de uma forma geral, são os mais prevalentes com cerca de 30 a 40 matrículas por ano, no entanto, o retinoblastoma foi o tumor sólido mais frequente por tipo histológico com 287 matrículas no período do estudo (17,9 pacientes/ano). Foram excluídos os pacientes com retinoblastoma trilateral, pseudo-retinoblastomas (suspeitas de RB, cujo diagnóstico não se confirmou pela clínica ou pela histologia) ou aqueles que fizeram o tratamento inicial em outro hospital, totalizando 27 exclusões. Permaneceram 160 pacientes com retinoblastoma no total.

3.2. Coleta de Dados

Os prontuários médicos de todos os pacientes com diagnóstico ou suspeita de retinoblastoma foram revistos individualmente. Um questionário estruturado foi elaborado para guiar a coleta de dados que foi realizada na íntegra por apenas um pesquisador (CCSM),

entre março e outubro de 2017. Os prontuários foram lidos em sua íntegra pois dados clínicos, foram coletados em sua maior parte pelas evoluções e relatos médicos distribuídos aleatoriamente dentro dos prontuários. Os prontuários eram todos físicos pois os prontuários eletrônicos só começaram a ser implantados posteriormente ao período do estudo. Os dados demográficos foram extraídos da folha de rosto dos prontuários que consiste em uma ficha normatizada preenchida no momento da matrícula por funcionários administrativos. Os dados socioeconômicos e sobre as condições dos domicílios dos pacientes foram extraídos de outra ficha normatizada preenchida pelo serviço social no início do tratamento. Os nomes dos pacientes foram codificados para garantir o anonimato dos pacientes.

3.3. Construção e Definição das Variáveis

A idade ao diagnóstico foi dividida em 3 categorias (menor de 1 ano, 12 a 24 meses e maior que um ano). A variável raça foi agrupada em Branca, Parda e Negra, de acordo com o censo brasileiro de raça e cor, sendo sempre usada a autodeclaração. A cidade de origem foi definida como a cidade onde a criança vivia no momento do diagnóstico do retinoblastoma e foi agrupada em três categorias: 1) Rio de Janeiro e Região Metropolitana 2) outras cidades do Estado do Rio de Janeiro e 3) outros Estados do Brasil. A renda familiar foi definida como a soma da renda de todos os membros do domicílio e agrupada em quatro categorias e usando a moeda vigente brasileira, o Real (R\$).

As escolaridades materna e paterna foram categorizadas em dois grupos (até nove anos de estudo e acima de nove anos de estudo). A escolha de 9 anos de estudo foi feita pois caracteriza o fim do ensino fundamental. O intervalo denominado tempo para diagnóstico foi definido como o intervalo de tempo em meses entre a percepção dos primeiros sinais do retinoblastoma e a data da matrícula no INCA.

A variável de distância entre o domicílio e o INCA foi estabelecida em km e calculada através do código postal da residência da criança e categorizada pela mediana das distâncias. As idades materna e paterna, o número de habitantes por domicílio, o número de crianças menores de 5 anos por domicílio e o tempo para diagnóstico também foram categorizados em dois grupos de acordo com as medianas.

As variáveis sobre o estado civil dos cuidadores da criança com retinoblastoma foram categorizados como pai ou mãe solteira, casado ou membro da família outro que não pai e

mãe. A situação de coabitação dos pais é complexa e nos atemos a definir se haviam dois cuidadores coabitando com a criança, podendo ser ou não os pais biológicos.

As variáveis sobre a trajetória pré- diagnóstica (período entre a percepção e a matrícula no INCA) foram em sua maior parte extraídas das anamneses relatadas nas consultas de primeira vez dos prontuários. A primeira delas foi a descrição do primeiro sinal percebido (leucocoria, estrabismo, proptose, pseudocelulite, baixa visual, prurido, olho vermelho, screening, heterocromia). Quando o sinal inicial não estava dentre as categorias citadas acima, a categoria “outros” foi utilizada seguida pela descrição literal do sinal fornecida pelos pais ou cuidadores do paciente. O responsável a perceber o primeiro sinal (mãe, pai, pai/mãe, avós, familiares, médico pediatra, oftalmologista, outro médico e fotografia) assim como a data da percepção do primeiro sinal, a característica da 1ª unidade visitada (hospital público, hospital particular, posto de saúde, clínica da família, consultório particular e policlínica), a data de visita à 1ª unidade, a especialidade do primeiro médico visitado (oftalmologista, pediatra, oncologista), o número de unidades visitadas assim como o número de pediatras, oftalmologistas e outros médicos visitados, a subestimação da queixa por parte dos profissionais de saúde, os diagnósticos diferenciais citados durante a trajetória (Doença de Coats, catarata, persistência do vítreo primário, toxocara, glaucoma, infecção) e se houve tratamento para o diagnóstico diferencial citado, a realização do teste do reflexo vermelho, a data de realização dos testes, a característica do local ou instituição responsável pelo encaminhamento (hospital público, hospital particular, posto de saúde, clínica da família, consultório particular e policlínica), a data do encaminhamento e pôr fim a especialidade do médico responsável pelo encaminhamento, também foram dados coletados através das anamneses disponíveis e também fazem parte da trajetória pré-diagnóstica.

As variáveis relativas ao estadiamento englobaram todas as classificações e modalidades de estadiamento utilizadas ao longo do período do estudo. Foram avaliadas a lateralidade (unilateral, bilateral e trilateral) e qual o olho afetado (direito, esquerdo e ambos). Algumas classificações são feitas separadamente por olho afetado como a IIRC (*International Intraocular Retinoblastoma Classification*) categorizada de A até E de acordo com a gravidade de comprometimento de cada olho (ANEXO A) (108). A IRSS (*International Retinoblastoma Staging System*) categoriza cada olho entre 0 e 4 mas o pior olho é utilizado para estadiar o paciente de uma forma geral (ANEXO B) (59). A Classificação de Reese, muito utilizada quando o tratamento do retinoblastoma era predominantemente a radioterapia, foi encontrada nos prontuários dos primeiros anos do estudo mas foi gradativamente abandonada pois a radioterapia deixou de ser utilizada com o advento da combinação de

quimioterapia venosa e tratamentos locais na década de 90 (ANEXO D) (123). Mais recentemente o American Joint Committee on Cancer incluiu o retinoblastoma na sua 8ª edição e todos os pacientes foram estadiados no momento da revisão de prontuários sob a luz desta nova classificação que se mostra bem completa e engloba pela primeira vez o aspecto genético do câncer (ANEXO C) (124). Apesar de não corresponder a nenhuma classificação formal, a divisão dos pacientes entre intraocular, extraocular e metastático é muito utilizada para categorizar o retinoblastoma e também foi considerada uma variável de classificação.

O INCA é o único hospital público que realiza de forma rotineira a pesquisa do gene RB1 em todos os pacientes de retinoblastoma e nos seus familiares, no ambulatório de aconselhamento familiar. Graças aos resultados desta pesquisa, foi possível incluir a variável da característica genética diferenciando os casos familiares dos casos esporádicos (*de novo*).

O abandono e recusa do tratamento também foram avaliados na pesquisa através das variáveis de abandono (o abandono foi considerado quando os pais ou responsáveis ficaram por mais de 30 dias sem trazer o paciente ao hospital durante o período de tratamento) e se houve recusa de enucleação.

A realização e os resultados (negativa, positiva e não realizada) de punção líquórica e de medula óssea que geralmente fazem parte do estadiamento, também foram coletados como variáveis. A informação determinando se o paciente realizou algum tratamento para retinoblastoma antes da matrícula no INCA foi coletada e utilizada como critério de exclusão para os casos positivos. A data e modalidade (cirurgia, quimioterapia venosa, quimioterapia intra-arterial, radioterapia, laserterapia) do primeiro tratamento empregado foram coletadas assim como a data do último tratamento, para determinarmos o período médio de duração do tratamento e o intervalo entre a matrícula e o início do tratamento.

A data da última consulta registrada no prontuário, assim como a data de óbito foram coletadas e utilizadas para os cálculos de sobrevida e dos períodos de seguimento.

As descrição do primeiro exame oftalmológico foi coletada separadamente para cada olho afetado e agrupada de acordo com a presença ou ausência dos sinais e sintomas (tumor maior que 2/3 da cavidade vítrea, comprometimento orbitário, buphtalmia, atrofia do globo, proptose, pseudocelulite, presença de sementes, caracterização das sementes (difusas, locais), invasão de câmara anterior, glaucoma, hemorragia vítrea maciça, descolamento de retina (difuso, localizado), destruição anatômica do globo ocular, hifema).

As variáveis de descrição dos tratamentos foram também separadas por olho afetado nos tratamentos locais (enucleação, data da enucleação colocação implante de Muller, extrusão de implante, data da extrusão do implante de Muller, reconstrução da cavidade, data

da reconstrução, laserterapia, radioterapia, crioterapia, quimioterapia periocular, quimioterapia intra-vítrea, quimioterapia intra-arterial) e por pacientes naquelas que são administradas sistemicamente (quimiorredução e quimioterapia venosa pós enucleação).

A descrição do exame radiológico (TC e RNM) também foi coletado para cada olho/órbita acometida (comprometimento orbitário, comprometimento do quiasma, espessamento do nervo óptico, realce do nervo óptico, buftalmia, atrofia do globo, tumor na pineal, metástase no SNC)

3.4. Análise Estatística

A sobrevida global foi calculada como o tempo, em anos, entre a data da matrícula e a data do óbito. A última data de acompanhamento foi em 30 de outubro de 2017. Os pacientes que sobreviveram foram censurados na data da última visita ao INCA registrada no prontuário.

As variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos e percentagens. As variáveis contínuas foram apresentadas por médias e desvio-padrão. Todas as variáveis categóricas foram testadas pelo teste do X^2 e as variáveis contínuas foram testadas pelo Teste de Wilcoxon. A sobrevida foi analisada pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças medidas pelo Teste de Logrank. As razões de chance (Hazard-Ratio) foram estimadas pelo modelo proporcional de Cox e o teste de resíduos de Schoenfeld.

Os critérios para inclusão no modelo multivariado foram a significância estatística (p-valor <0.05) e a relevância teórica de acordo com a literatura prévia. As análises foram através do EPI INFO TM (versão 7.2.2.6) e do programa R (versão 3.5.0) e SPSS.

3.5. Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, sob o número CAAE: 55429116.7.0000.5274. O estudo foi todo baseado em revisão de prontuários, sendo analisados de forma conjunta, preservando o sigilo dos pacientes.

3.6. Método do artigo “Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review”

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado na base de dados internacional PROSPERO, um registro de revisão sistemática sob o número CRD42017076777 e pode ser acessado no endereço eletrônico: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=476777. O estudo foi desenvolvido de acordo com as recomendações de itens de relatório preferidos para revisão sistemática e meta-análises (PRISMA) que visa a revisão sistemática e meta-análises dentro da área da saúde e é composto por artigos sobre pacientes com retinoblastoma de qualquer país na América Latina e no Caribe, com uma descrição do tempo médio ou mediano para diagnóstico publicado entre 1997 e 2017.²⁴ A revisão foi iniciada com o desenvolvimento do protocolo mencionado acima, com um plano detalhado, pré-publicado como recomendado pela plataforma PROSPERO.

A análise dos dados começou com uma síntese qualitativa dos estudos selecionados realizados por dois pesquisadores. Um completo e abrangente plano de busca de acordo com a lista de verificação PRISMA (Tabela 1) foi produzidos para reduzir o viés na identificação, avaliação e síntese de todos os estudos. As tabelas 1 e 2 forneceram uma avaliação quantitativa de TTD e idade no diagnóstico dos diferentes estudos. Todos os intervalos de tempo e idades foram convertidos em meses para permitir comparações. O estudo não forneceu uma meta-análise, uma vez que os resultados foram heterogêneo.

Foi realizada uma revisão de literatura na MEDLINE / PUBMED, LILACS e SCIELO bancos de dados, estudos escritos em Inglês, Português ou Espanhol foram aceitos. Apesquisa foi realizada entre 1 de junho e 30 de agosto de 2017. Estudos adicionais foram incluídos por meio de busca reversa na bibliografia dos artigos selecionados. Na base de dados MEDLINE / PUBMED, foram realizadas duas buscas complementares, a primeiro usando os seguintes descritores: (deteção precoce da doença [Termos MeSH]) OU deteção precoce do câncer [MeSH Terms]) OU diagnóstico precoce do câncer [MeSH Terms]) OU tardio diagnósticos [Termos MeSH]) OU diagnóstico tardio [Termos MeSH]) OU atraso do diagnóstico [Termos MeSH]) OU diagnóstico tardio [Termos MeSH]) OU deteção precoce de câncer [Termos MeSH]) OU deteção precoce de doença [Termos MeSH]) OU diagnóstico, precoce [Termos MeSH]) E retinoblastoma [Termos MeSH]. Na segunda pesquisa realizada no PUBMED, todos os nomes de países da América Latina e do Caribe foram incluídos como descritores

(TERMOS MESH) de acordo com a lista do Banco Mundial.³⁶ Descritor E “Retinoblastoma”. Nas bases de dados LILACS e SCIELO, o descritor “retinoblastoma” foi usado sozinho, resultando em 250 e 78 artigos respectivamente. O processo de seleção de títulos, resumos e estudos eleitos para a revisão que ser lido na íntegra foi realizado por dois pesquisadores simultaneamente. Em caso de desacordo, um desempate foi realizado por um terceiro, em todas as etapas descritas acima (Figura 1).

Editoriais, teses ou dissertações, relatos de casos, estudos sem online resumo e estudos restritos por estadiamento ou idade foram excluídos. No caso de uma multiplicidade de estudos oriundos da mesma instituição, com séries históricas se interpondo sobre vez, foi selecionado aquele com maior número de pacientes. Autoria e ano de publicação, país e cidade onde os dados do paciente foram tomadas, o período da série histórica, o número de pacientes envolvidos, métodos e os objetivos do estudo foram as variáveis extraídas.

Definição de tempo para diagnóstico, mediana e / ou idade média no momento do diagnóstico e tempo para diagnóstico médio e / ou mediano também foram extraídos de cada estudo. Quando o estudo forneceu uma média geral ou mediana do tempo para diagnóstico e idade, esses dados foram extraídos com precisão. Porém, se o estudo categorizou a idade ou duração do tempo para diagnóstico por lateralidade, período ou por intervalos de tempo, o agrupamento foi exposto de acordo com os resultados. A parte mais importante desta revisão foi descrever e analisar a relação entre o tempo para diagnóstico e os principais resultados. Os resultados relevantes foram enucleação, estadiamento ao diagnóstico, doença metastática e mortalidade.

4. RESULTADOS

Os resultados do estudo estão apresentados e discutidos no formato de artigos. O primeiro artigo intitulado “*Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review*” (PMID: 31014139 DOI: 10.1080/08880018.2019.1605432) foi publicado em março 2019 na revista *Pediatric Hematology and Oncology*. (ISSN: 0888-0018 Classificada em Medicina 1 como B2, quadriênio 2013-2016 pela Qualis/Plataforma Sucupira)

O segundo artigo intitulado “*Socioeconomic status and survival of patients with retinoblastoma: experience from a tertiary treatment center in Brazil*”. (DOI: 10.1002/pbc.28757) foi publicado no dia 22 de outubro de 2020 na Revista *Pediatric Blood and Cancer* (ISSN: 1545-5017 Classificada em Medicina 1 como B1, quadriênio 2013-2016 pela Qualis/Plataforma Sucupira).

Além disso, a pesquisa gerou uma quantidade extensa de dados, com mais de 250 variáveis que estão expostos após os dois artigos sob a forma de tabelas de e nos gráficos de sobrevida de Kaplan-Meier de 1 a 23. Esses dados ainda não foram analisados na íntegra e serão utilizados em estudos e publicações futuras. O artigo 1, o artigo 2 e os resultados adicionais ainda não analisados na íntegra estão apresentados a seguir.

Artigo 1 - Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review

PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY
<https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1605432>



Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review

Clarissa Campolina De Sá Mattosinho^a, Anna Tereza M.S. Moura^b, Gabriela Oigman^b, Sima E. Ferman^b, and Nathália Grigorovski^b

^aInstituto Nacional de Câncer José Gomes de Alencar – Ocular Oncology, Universidade Estadual do Rio de Janeiro – Pediatric; ^bInstituto Nacional de Câncer José Gomes de Alencar – Pediatric Oncology

ABSTRACT

Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular tumor of childhood. In low income countries, Time to diagnosis (TTD: interval between first symptom and diagnosis) has been associated with extraocular disease, metastasis and mortality. However, the relationship between TTD and prognosis is complex and not simply a linear correlation, particularly if TTD is <6 months. This systematic review aims to identify studies reporting TTD of retinoblastoma in Latin America, highlighting factors affecting TTD, alongside proposals and initiatives to obtain shorter intervals. The review also aims to discuss the methodology linked to cancer pathways studies. The study respected PRISMA recommendations, was registered on Prospero, an international database for systematic review registries under number CRD42017076777. MEDLINE/PUBMED, LILACS and SCIELO databases were searched. Studies from Latin America and the Caribbean, published between 1997 and 2017, reporting TTD and age at diagnosis of patients with retinoblastoma were selected. Nine studies were selected, concerning 1560 patients from Argentina, Brazil, Chile, Honduras, Mexico and Peru. The median TTD ranged from 3 to 5 months and the median age at diagnosis ranged from 16.5 to 22.2 months. A prolonged TTD was observed and was associated to damaging results on retinoblastoma outcomes, particularly increasing extraocular disease, and mortality rates. Methodological heterogeneity was observed and reiterates the importance of standardization of TTD studies, allowing more reliable comparisons and greater knowledge about retinoblastoma pathways before diagnosis. Reports on successful initiatives against delayed diagnosis were scarce, emphasizing a need for further studies.

ARTICLE HISTORY

Received 2 August 2018
 Revised 17 March 2019
 Accepted 23 March 2019

KEYWORDS

Childhood cancer; delayed diagnosis; early detection of cancer; late diagnosis; retinoblastoma

Introduction

The main prognostic factor in pediatric oncology is defined by the child place of origin.¹ About 200,000 new cases of childhood cancer are recorded in developing countries every year, with only 25% survival. However, in the developed countries the approximate survival rate is 80%.² The disparity in childhood cancer outcomes between

CONTACT Clarissa Campolina de Sá Mattosinho clamattosinho@yahoo.com.br Praia do Flamengo n° 374 apto 1501/Rio de Janeiro RJ.

Supplemental data for this article can be accessed here.

Color versions of one or more of the figures in the article can be found online at www.tandfonline.com/iphoo.

© 2019 Taylor & Francis Group, LLC

countries with different income levels will increase in the coming years, according to population growth and reduction of childhood mortality rates,³ and it occurs in several types of pediatric cancer.⁴ Cancer is the leading cause of death by disease among children under 15 years old in the Americas, causing 9,000 deaths annually.⁵

The Pan American Health Organization (PAHO) created in February 2017 a working group called the Pan American Health Organization Cancer Care Working Group (PAHO-CCWG) towards the development of policies and programs that reduce disparities and improve the care of childhood cancer in the region. The PAHO-CCWG represents a collaboration between governments, international institutions, civil society and academic partners that aim to instrumentalize basic assistance, facilitating early diagnosis and access to treatment, among other objectives.⁶

Retinoblastoma exemplifies several aspects that make childhood cancer a unique health problem; although highly curable when early diagnosed and effectively treated, the prognosis is greatly compromised when basic elements are missing throughout cancer care.^{7–11} Retinoblastoma is also an example of multidisciplinary care and unlike other neoplasms, it is impossible to proceed with treatment without multiple specialists effective participation.¹² Moreover, a direct association between diagnostic delay and poorer outcomes of retinoblastoma patients is already established by international medical literature. Late diagnosis also has damaging consequences for families and has potential legal implications.^{9,13–15}

Cancer pathways studies are usually described as indirect^{16,17} and strongly influenced by the health system setting.¹⁸ Studies on this matter have a wide range of methodologies, usually with inaccuracies in the establishment of the date of diagnosis and insufficient theoretical basis.¹⁹ As a result, findings are difficult to interpret and typically can't be compared beyond each country borders or study location.¹⁸ It is essential that starting and final key-points are defined in a precise and objective way to properly measure the time interval. A Consensus Working Group was created in England to improve and unify methodologies of studies on early diagnosis in cancer, which consisted of a panel of experts that generated the *Aarhus Statement* in 2012, a document explaining a series of recommendations and methodological approaches.¹⁸

Some authors consider the term “delay in diagnosis” inaccurate since it carries a pejorative connotation. They suggest using expressions such as lag time, pre-diagnostic interval or time to diagnosis (TTD), described as the time interval between first symptom and diagnosis date.^{13–15} Studies on this topic address mostly aspects such as duration, determinants for longer or shorter intervals and their association with outcomes.^{13,15,20,21} It is possible to observe a growing number of published studies on TTD, with debate on its legal aspects discussed within groups of patients and organizations such as the Confederation of Childhood Cancer Parent Organization.^{22,23}

Regarding the significance of early diagnosis for childhood cancer and more specifically for retinoblastoma, this systematic review aims to identify studies reporting Time to Diagnosis of retinoblastoma patients in Latin American literature in the last 20 years. Factors contributing to the increase or decrease of these time intervals, proposals and initiatives to obtain shorter times and better prognosis will be highlighted. Besides, the review also aims to discuss the methodology linked to cancer pathways studies.

Methods

The protocol of this systematic review was recorded in the international database PROSPERO, a systematic review registry under number CRD42017076777 and can be accessed at the electronic address: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=76777. The study was developed in accordance with recommendations of Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA).²⁴ which seeks to target systematic review and meta-analyses within the health area and comprises of articles on patients with retinoblastoma from any country in Latin America and the Caribbean, with a description of the mean or median time for diagnosis (TTD) published between 1997 and 2017.²⁴ The review was initiated with the development of the protocol mentioned above, with a detailed plan, pre-published as recommended by the PROSPERO platform. Data analysis started with a qualitative synthesis of the selected studies performed by two researchers. A thorough and comprehensive plan according to the PRISMA Checklist (Supporting Information Table 1) was produced to reduce bias in the identification, appraisal, and synthesis of all relevant studies. Tables 1 and 2 provided a quantitative assessment of TTD and age at diagnosis from the different studies. All time intervals and ages were converted to months to enable comparisons. The study did not provide a meta-analysis since the outcomes were heterogeneous.

A literature review was carried out from MEDLINE/PUBMED, LILACS and SCIELO databases, studies written in English, Portuguese or Spanish were accepted.^{33–35} The research was conducted between June 1st and August 30, 2017. Additional studies were included through reverse search in the bibliography of the selected articles.

In MEDLINE/PUBMED database, two complementary searches were carried out, the first one using the following descriptors: (disease early detection[MeSH Terms]) OR cancer early detection[MeSH Terms]) OR cancer early diagnosis[MeSH Terms]) OR late diagnoses[MeSH Terms]) OR late diagnosis[MeSH Terms]) OR delayed diagnoses[MeSH Terms]) OR delayed diagnosis[MeSH Terms]) OR early detection of cancer[MeSH Terms]) OR early detection of disease[MeSH Terms]) OR diagnosis, early[MeSH Terms]) AND retinoblastoma[MeSH Terms]. In the second search carried out in PUBMED, all Latin American and Caribbean country names were included as descriptors (MESH TERMS) according to the World Bank list.³⁶ AND descriptor “retinoblastoma”. In LILACS and SCIELO databases, descriptor “retinoblastoma” was used alone, resulting in 250 and 78 articles respectively.^{34,35,37}

The selection process of titles, abstracts and studies elected for the review that would be read in its entirety was carried out by two researchers simultaneously. In case of disagreement, a tiebreaker was carried out by a third party, in all stages described above (Figure 1). Editorials, theses or dissertations, case reports, studies without online abstract and studies restricted by staging or age were excluded. In the case of a multiplicity of studies coming from the same institution, with historical series interposing over time, the one with the largest number of patients was selected.

Authorship and year of publication, country and city where the patient data was taken, the period of historical series, the number of patients involved, methods and study objectives were the variables extracted. TTD definition, median and/or mean age at diagnosis and mean and/or median TTD were also extracted from each selected

Table 1. Authorship, year of publication, origin, number of patients, objectives, methods and outcomes (enucleation, metastatic disease, extraocular disease and mortality) of reviewed studies.

Authorship/year of publication/ country/City	Objectives	Historical series (n) and Methods	Outcomes			
			Enucleation	Metastatic disease	Extra-ocular disease	Mortality
Rodrigues et al. 2004 (25) Brazil/ São Paulo	Describe first signs and symptoms, determine period of symptoms and factors associated with time interval.	1991-2000 (n = 327) Retrospective. Medical chart review.	Undisclosed	Patients with localized disease had shorter TTD than those with metastatic disease ^a (p = 0.02). TTD > 6 months was associated with metastatic disease (OR = 3.52)	Patients with localized disease had shorter TTD than those with advanced disease ^a (p < 0.001). TTD > 6 months: association with advanced disease (OR = 3.25). On multivariate analysis advanced disease had significance for TTD (p = 0.018).	Localized disease: 5-years OS: 94.6% TTD > 6 months: 5-years OS: 78% TTD < 6 months: 5-years OS: 91% (p < 0.001)
Leander et al. 2007 (26) Honduras/ Tegucigalpa	Evaluation of an educational campaign on RB linked to vaccination campaigns held in Honduras.	1995-2005 (n = 82) Retrospective. Medical chart and digital data-base review.	Undisclosed	Undisclosed	Before the campaign: 73% of extraocular disease. After the campaign: 35% of extraocular disease. (p = 0.002)	The campaign impact on survival couldn't be measured.
Trincado et al. 2008 (27) Chile/Santiago	Epidemiological descriptive study of patients with retinoblastoma.	1999-2007 (n = 41) Retrospective. Medical chart review and interview with parents.	81.3 % of all eyes enucleated. Unilateral: 100% enucleated.	Undisclosed	Undisclosed	3-years OS: 84.8%
Bonanomi et al. 2009 (28) Brazil/ São Paulo	Describe epidemiological characteristics and results of therapeutic modalities of patients with retinoblastoma.	2003-2005 (n = 28) Retrospective. Medical chart review.	Unilateral: 100% enucleated Bilateral: 50% of eyes enucleated	Undisclosed	Undisclosed	3-4-years OS: 100%
Navo et al. 2012 (12) Argentina/ Buenos Aires	Describe initial signs and their correlation with disease extension and survival.	1998-2008 n = (467) Retrospective. Medical chart review.	Undisclosed	Undisclosed	On multivariable analysis, eye enlargement (p < 0.001) and increasing age (p = 0.002) were independently associated with the high-risk group ^a . Longer TTD was not	Asymptomatic patients or with strabismus only, were significantly younger (p < 0.0001), with shorter TTD (p = 0.01) and better survival (p < 0.0001). Patients with enlarged or

						correlated to disease stage in multivariable analysis.	red inflammatory eyes, were significantly older, with longer TTD and lower survival. Eye enlargement ($p < 0.0001$) and age ($p = 0.015$) were independently associated with survival. Longer TTD was not correlated to survival in multivariable analysis. A higher TNM staging at diagnosis and being from outside of Lima were factors independently associated with higher risk of death.
Blanco, W. M 2013 (29) Peru/Lima	Describe clinical aspects and patient survival.	2001-2007 ($n = 220$) Retrospective. Medical chart review.	66.9% of all eyes ($n = 184$ eyes) were enucleated.	Undisclosed	Longer TTD and being from outside Lima, were significantly associated with higher stage ^{oo} at diagnosis		
Ramirez-Ortiz et al. 2014 (30) México/ México City.	Access the association between delayed diagnosis and socio-demographic factors with disease extension for unilateral and bilateral cases.	2000-2010 ($n = 179$) Questionnaire applied to patients parents.	Undisclosed	Undisclosed	TTD did not predict degree of intra-ocular invasion by IIRC for either laterality. Perinatal poverty (presence of a dirt floor and lower maternal education), were strongly indicative of higher staging, independent of TTD. Longer TTD predicts degree of extraocular spread for bilateral disease but not in unilateral.		
Selistre et al. 2016 (31) Brazil/ Porto Alegre	Describe clinical aspects of patients with retinoblastoma to improve diagnosis and child care.	1983-2012 ($n = 140$) Retrospective. Medical chart review.	88.1% of all patients were enucleated.	There was no association between TTD and systemic dissemination ^z ($p = 0.123$)	Undisclosed		There was no association between TTD > 6 months and poor prognosis ($p = 0.052$).
Mattosinho et al. 2017 (32) Brazil/ Rio de Janeiro	Determine pre-diagnostic intervals and their association	2006-2013 ($n = 76$) Questionnaire applied to parents.	70% of all eyes ($n = 100$ eyes) enucleated. Unilateral: 90.4%.	Undisclosed	TTD was significantly related to advanced stage ^y ($p = 0.05$). On multivariate analysis, Medical interval		On bivariate analysis, age at diagnosis was significantly related to risk of death. ($p = 0.028$).

(continued)

Table 1. Continued.

Authorship/year of publication/ country/City	Objectives	Historical series (n) and Methods	Outcomes			
			Enucleation	Metastatic disease	Extra-ocular disease	Mortality
	with staging, ocular survival and death.		Bilateral: 52%. Enucleation was not associated with age at diagnosis or to TTD.		was significantly associated with advanced stage ($p = 0.029$).	TTD was significantly related to risk of death ($p = 0.0046$). On multivariate analysis, Medical Interval was significantly associated with death ($p = 0.025$).

Abbreviations:

TTD: Time to diagnosis (time interval between first symptoms perception and diagnosis)

IIRC: International Intraocular Retinoblastoma Classification

OS: Overall Survival

^a: advanced disease: extraocular, classes I, II and III of Classification of the Children's Cancer Study Group (CCSG-962).^b: metastatic disease: extraocular, classes IV and V of Classification of the Children's Cancer Study Group (CCSG-962).^c: high-risk group: Stages IIb2, IIa2, III and IV of the Grabowski-Abramson Classification.^d: high stage: Stage III and IV of TNM classification of Union International Contra el Cancer (UICC).^e: extraocular disease was classified according to the Children Cancer Group.^f: advanced disease: stage III and IV of the International Retinoblastoma Staging System (IRSS).

Table 2. Time to diagnosis and age at diagnosis and their relationship with distinct variables.

Authorship/ year of publication	TTD definition	Overall Mean TTD in months (median)	Variables related to TTD Mean (median) in months	p	Age at diagnosis Mean (median) in months	Variables related to mean (median) age at diagnosis in months	p
Rodrigues et al. 2004 (35)	Duration of symptoms	5.8 (3)	Symptom: Leukocoria (a): 5.6 Strabismus (b): 8.8 Tumor growth (c): 2.3 Severity: Localized (e): 4.8 Advanced (f): 9.3 Metastatic (g): 10.6 Age: 0-23.9: 4.7 ≥24: 7.2 5-year survival: TTD > 6 months: 78% TTD < 6 months: 91% Pre-campaign (1995-2003): (7.2) Post-campaign (2003- 2005): (5.5) Time between 1° signs and 1° consultation: 4.3 Time between 1° consultation and 1° ophthalmological evaluation: 1.3 Time between 1° ophthalmolo- gical evaluation and arrival at treatment cen- ter: 0.2 Unilateral: 8.3 (9.0). Bilateral: 5.6 (4.5)	a < b: 0.03 c < b: 0.02 e < f: 0.001 e < g: 0.02 0.001 <0.001	25 (22.2)	0-2 years: 53% 2-6 years: 44% >6 years: 2.8%	Undisclosed
Leander et al. 2007 (26)	Time between first signs or symptoms and diagnosis.	Undisclosed	Pre-campaign (1995-2003): (7.2) Post-campaign (2003- 2005): (30.3) Age at first consultation: 21.2 Diagnosed before 4 years old: 38 (92.7%) Diagnosed before 2 months old: 2 (4.9%) Diagnosed at 7 years old: 1 (2.5%) Bilateral: 15.7 Unilateral: 28	0.6	Undisclosed	Pre-campaign (1995-2003): (34.1) Post-campaign (2003- 2005): (30.3)	0.26
Trincado et al. 2008 (27)	TTD is split in 3 intervals: Time between 1° signs and 1° consultation. Time between 1° consultation and 1° ophthalmological evaluation. Time between 1° ophthalmolo- gical evaluation and arrival at treatment center	Undisclosed	Time between 1° consultation and 1° ophthalmological evaluation: 1.3 Time between 1° ophthalmolo- gical evaluation and arrival at treatment cen- ter: 0.2 Unilateral: 8.3 (9.0). Bilateral: 5.6 (4.5)	Undisclosed	21.6	Age at first consultation: 21.2 Diagnosed before 4 years old: 38 (92.7%) Diagnosed before 2 months old: 2 (4.9%) Diagnosed at 7 years old: 1 (2.5%) Bilateral: 15.7 Unilateral: 28	Undisclosed
Bonanomi et al. 2009 (28)	Time elapsed between first symptom and the diagno- sis (lag-time)	Undisclosed	Unilateral: 8.3 (9.0). Bilateral: 5.6 (4.5)	0.437	Undisclosed	Unilateral: 33.8 (35.0) Bilateral: 19.2 (18.0)	0.015
Navo et al. 2012 (12)	Lag time: between onset of symptoms and the diagnosis	3.8	Unilateral: 4.0 Bilateral: 3.1	0.004	24	Unilateral: (31) Bilateral: (13.3)	<0.001

(continued)

Table 2. Continued.

Authorship/ year of publication	TTD definition	Overall Mean TTD in months (median)	Variables related to TTD Mean (median) in months	p	Age at diagnosis Mean (median) in months	Variables related to mean (median) age at diagnosis in months	p
Blanco, W. M 2013 (29)	Undefined interval.	(3.0)	Average Risk: 3.0 High risk: 7.1 Patients from Lima: 3.5 Patients from country- side: 7.02	<0.001 Undisclosed	29.8	Average Risk: 23.3 High risk: 33.7 Unilateral: 33.6 Bilateral: 18.2	<0.001 Undisclosed
Ramírez-Ortiz et al. 2014 (30)	Lag-time: time between first symptoms perception by parents (or another family member) and diagnosis.	Undisclosed	Unilateral: 6.7 Bilateral: 7.5	0.09	Undisclosed	Unilateral: 27.7 Bilateral: 14.6	Undisclosed
Selistre et al. 2016 (31)	Time between onset of first symptoms and diagnosis	5.4 (3.0)	Metastatic: 14.3 Non-metastatic: 4.4	0.123	23.5 (16.5)	Metastatic: 46.5 Non-metastatic: 20.8	0.024
			Hereditary: 3.7 Non-hereditary: 6.5	0.074		Hereditary: 15.9 Non-hereditary: 28.0	<0.001
Mattosinho et al. 2017 (32)	Time between perception of first symptoms and date of registration.	7.1 (5.0)	Intraocular: 3.4 Extraocular: 8.5 Family Interval ^{**} : 1.6 (1.0) Medical Interval ^{***} : 5.0 (2.5) Referral Interval ^{****} : 7.1 (5.0) Overall Interval ^{*****} : 7.1 (5.0)	<0.001 Undisclosed	21.7 (18)	Intraocular: 16.9 Extraocular: 31.3 Undisclosed	<0.001 Undisclosed

Abbreviations:

TTD: Time to diagnosis

^{**}: Time between first symptom and first consultation^{***}: Time between first consultation and referral to oncology center.^{****}: time between referral and registration in oncology tertiary center.^{*****}: time between first consultation and date of registration.

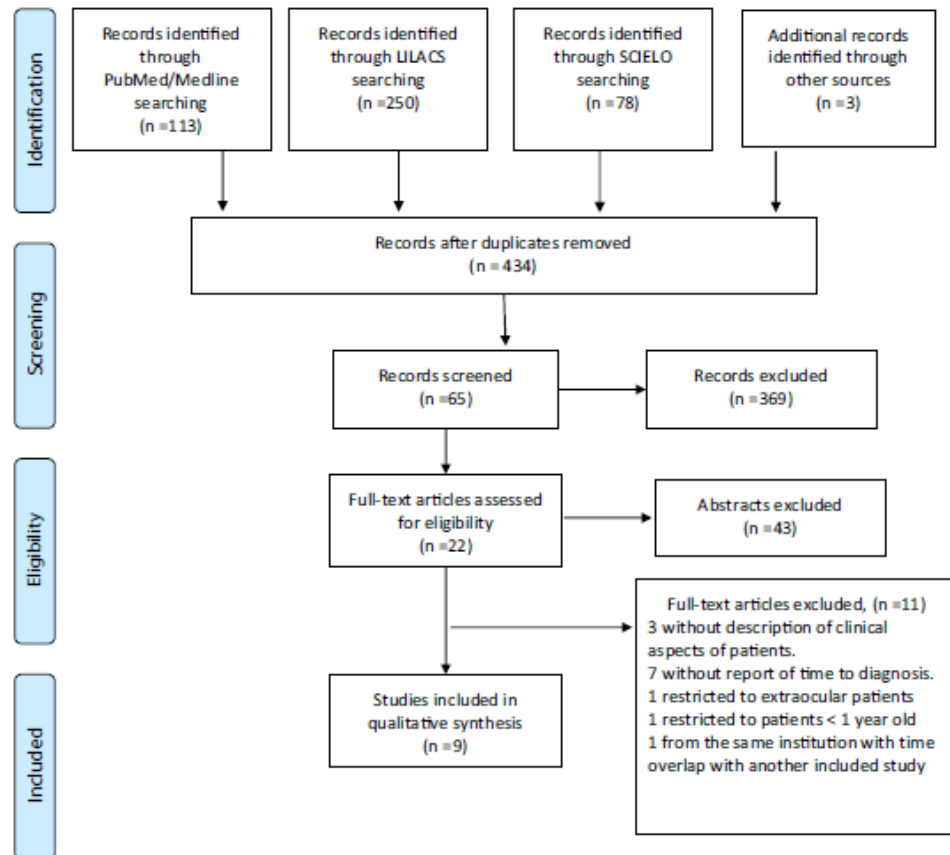


Figure 1. Flow diagram of literature search and study selection modified according to the PRISMA statement 2009.

study. When the study provided an overall mean or median TTD and age, this data was extracted precisely. But, if the study categorized age or TTD length by laterality, period or by intervals time points, the grouping was exposed in accordance with the results.

The most important part of this review was describing and analyzing the relationship between TTD and the main outcomes. The relevant outcomes were enucleation, stage at diagnosis, metastatic disease and mortality.

Results

Table 1 presents a general description of selected studies ($n=9$) involving 1560 patients with retinoblastoma from six Latin American countries (Argentina, Brazil, Chile, Honduras, Mexico and Peru). All studies were performed in a large urban center, mostly from a single institution, with historical series ranging from 2 to 29 years. Retrospective methodology through medical records review was applied in all but three studies.^{38–40} where questionnaires were used. Measuring TTD of retinoblastoma patients was explicitly included in the objectives of three studies.^{38,40,41} Outcomes are described on Table 1 emphasizing their associations with TTD, age at diagnosis and enucleation rates. Enucleation rates were 100% for unilateral cases in two studies.^{30,39} Among all

eyes, enucleation rates ranged from 66.9%.²⁷ to 81.3%.³⁹ Four studies did not mention their enucleation rates.^{7,32,38,41}

Table 2 shows definitions of TTD, described as the time between perception of symptoms and diagnosis by most authors.^{7,25,30,32,38,40,41} Only two studies explained how the date of diagnosis was defined.^{38,40} In 3 studies^{30,32,38} TTD and age at diagnosis were not available for all patients in general but split into two periods.³² or separated by laterality.^{30,38} Authors only provided medians of TTD in three studies without giving means.^{27,30,32} Table 2 also shows the variables associated with TTD and age at diagnosis, exposing their *p* value when disclosed by the authors. In two studies, TTD was significantly associated with disease extension at diagnosis (intraocular $\times$ extraocular $\times$ metastatic).^{25,41} There was also a significant association of TTD with laterality (uni $\times$ bilateral) described by Navo.⁷ but not confirmed by Ramírez-Ortiz or Bonanomi.^{30,38} Rodrigues exposed a significant association of age at diagnosis, first symptom and 5-year survival with TTD.⁴¹ Age at diagnosis was significantly associated with laterality^{7,30}, heredity,²⁵ and disease extension.^{7,25}

Navo showed the shortest mean overall TTD (3.8 months).⁷ and Rodrigues, Blanco and Selistre presented the shortest median Overall TTD (3 months)^{25,27,41}. The longest mean and median overall TTD was 7.1 and 5.0 months revealed by Mattosinho.⁴⁰ The highest mean age at diagnosis was exposed by Blanco with 29.8 months.²⁷ and the lowest was exposed by Trincado with 21.6 months.³⁹

The main outcomes (enucleation, metastatic disease, stage at diagnosis and mortality) observed by this review are detailed in Table 1. Out of nine studies, four did not give any information about enucleation rates.^{7,32,38,41} When all eyes were considered, enucleation ranged from 66.9%.²⁷ to 88.1%.²⁵ but when disease laterality was specified, the enucleation rate for unilateral retinoblastoma ranged from 90.4%.⁴⁰ to 100%.^{30,39}. In bilateral disease, the enucleation rate was 50%.³⁰ and 52%.⁴⁰ There wasn't any association between enucleation rates and TTD.

Only two studies exposed data about the metastatic disease; Rodrigues.⁴¹ indicated a direct association between TTD > 6 months and metastatic disease. Whereas Selistre.²⁵ found no association between TTD and systemic dissemination. The stage at diagnosis was assessed by 6 studies^{7,27,32,38,40,41} and directly associated with TTD by Rodrigues, Blanco and Mattosinho. In contrast, Navo rejected this association in the multivariate analysis. Ramírez-Ortiz detailed that TTD predicted stage at diagnosis only on bilateral cases. Only three studies indicated overall survival^{30,39,41} that varied from 84.8%.³⁹ to 100%.³⁰ Survival was associated with TTD by Rodrigues.⁴¹ and Mattosinho.⁴⁰ Ramírez showed an association between TTD and survival only for bilateral cases.³⁸ On the other hand, Navo and Selistre found no association between survival and TTD.^{7,25}

Discussion

The review showed a reduced number of studies in Latin America, with no Caribbean study fulfilling the selection criteria. In LILACS and SCIELO databases, only 250 and 78 results concerning retinoblastoma in general, were found respectively, revealing a rarity of publications on the subject. In Latin America, health systems are mostly in the process of structuring and consolidation, dealing with different difficulties. Therefore, it is

easy to conceive that managers and researchers are not interested in infrequent diseases such as retinoblastoma in favor of more prevalent diseases.

The main interest of this review was anchored in TTD assessment since the late 80's of retinoblastoma patients. Several previous studies worldwide, have already shown a significant association between TTD and prognosis of retinoblastoma. One of the pioneers in this matter was published by Erwenne and Franco,²⁸ showing a direct association between TTD >6 months and extraocular disease. Corroborating with literature, the main result observed by this systematic review was a long extent of TTD, ranging from 3 to 7 months, and significantly associated with extraocular disease at diagnosis^{27,38,40,41}, lower survival,⁴¹ and higher death risk.⁴⁰ TTD in high-income countries is significantly shorter, with studies showing an average interval of 38 days in the United Kingdom,⁹ 45 days in USA,⁸ and 60 days in Switzerland.²⁹ In countries with similar development as Latin America countries such as India and South Africa, studies showed a median TTD of 8 and 4 months, respectively^{26,31}. It is evident that health systems configuration has an influence on obtaining shorter intervals, but it is important to observe and adapt success strategies used specifically by more developed countries, concomitantly with general structuring of health systems.

A recent study from India revealed that prolonged duration of symptoms >6 months was predictive of high-risk histopathologic features of retinoblastoma.⁴² likewise, another Brazilian study also associated TTD >6 months with a higher risk for extraocular disease.²⁸ In the review, two studies also set a 6 months threshold^{25,41} for TTD but with diverse results; Rodrigues,⁴¹ exposed that TTD >6 months was associated with extra-ocular disease, metastatic disease, strabismus and lower 5-year survival. Blanco,²⁷ Ramírez,³⁸ and Mattosinho,⁴⁰ analyzed TTD as a continuous variable, and found a statistically significant association with a higher stage at diagnosis. For Ramírez, this association only occurred for bilateral cases and TTD did not predict the degree of intraocular invasion. On the other hand, Selistre,²⁵ found no significant association between TTD > 6 months and strabismus or leukocoria at diagnosis, or poor prognosis. Navo,⁷ also did not found a correlation between TTD duration, as a continuous variable, with a stage at diagnosis or survival on multivariable analysis. Navo,⁷ affirms that TTD is influenced by many different aspects associated with families' educational level and socioeconomic background but TTD is also a rather unreliable indicator, since it may be affected by recall bias. Comparing outcomes amid the review studies was difficult because six different cancer classifications were used and the outcomes were not the same among the nine selected studies.

Age at the presentation of retinoblastoma is correlated with risk of bilateral disease since bilateral patients tend to present at a younger age (about 1-year old) than patients with unilateral disease (in the second or third year of life)^{43,44}. This difference was observed in the review studies that specified age according to laterality^{20,38}. In addition to age difference according to laterality, it is important to note that age at diagnosis found in high-income countries is lower than in middle and low-income countries. Median age at diagnosis of patients with retinoblastoma was 14.7 months in United Kingdom,⁹ 24 months in China,⁴⁵ and 35 months in Congo.⁴⁶ This difference is probably a consequence of longer TTD in middle and low-income countries.

Being older than 24 months at diagnosis was significantly related to longer TTD.⁴¹ Age at diagnosis was significantly related to higher mortality^{7,40}, higher stage at diagnosis (Stage III and IV of International Staging System - IRSS).⁴⁰ and high-risk group (Stages IIb2, IIa2, III, IV of The Graboswski-Abramson Classification).⁷ A Turkish study also revealed that patients with metastatic disease were significantly older than those without metastatic disease.⁴⁷ Age at diagnosis showed no association with rate of enucleation,⁴⁰ though a previous Brazilian study showed a direct relationship between age at diagnosis and risk of enucleation.⁴⁸

The rates of enucleation were all above 60% among the five studies with information on this matter^{25,27,30,39,40} showing small proportion of eye preservation. This trend has shifted in recent years with the advance in preservation techniques, such as intraarterial chemotherapy, and their implementations worldwide.⁴⁹

The most frequent first sign of retinoblastoma is leukocoria (when normal red-orange pupillary reflex is replaced by a white reflex).⁵⁰ which was observed in all studies evaluated by the systematic review. The second most frequent sign of presentation is strabismus that showed contradictory associations in this review. In NAVO study,⁷ children diagnosed with isolated strabismus were significantly younger, had a shorter TTD, a greater chance of bilateral disease and a lower probability of dying from retinoblastoma in multivariate analysis. On the other hand, RODRIGUES⁴¹ showed that patients with strabismus as first sign had a longer length of symptoms than those who presented with leukocoria. Another study reported that strabismus may present longer intervals between the first visit and reference to an ophthalmologist probably because evaluation of strabismus in young children is still controversial and there might be a belief among laypeople and health professionals in whom strabismus is considered "normal" before 6-month-old.⁵¹

Socioeconomic factors were also related to disease prognosis^{27,38,40}. Living outside the capital was directly associated with higher stage at diagnosis, longer duration of TTD, shorter follow-up time and a higher risk of death.³⁹ It is known that pediatric cancer survival rates are lower in areas with worse socioeconomic settings, among rural populations and among children living far from specialized treatment centers^{52,53}. An international multicenter study has shown that socioeconomic and health system variables drastically influence outcomes of patients with retinoblastoma in developing countries.⁵⁴ There are some plausible explanations for those findings, which include scarcity of screening programs leading to delays to diagnose and initiate treatment along with difficulty of access, when long distances or geographical barriers isolate patients from treatment centers^{55,56}. Association between parental educational level, especially maternal educational level, with a prognosis of pediatric cancer is also well established in the medical literature. A direct association between parental education and longer duration of TTD was observed in the review, and inversely with a higher stage at diagnosis^{38,40}.

Despite extended TTD reported by most studies in the review, only one study that was carried out in Honduras, pointed out a successful solution to this problem. LEANDER described a campaign internationally recognized as a great example of success in reducing TTD in retinoblastoma patients.³² Mean TTD was 7.2 months before the campaign, being reduced to 5.5 months after the intervention held in Honduras. Raising awareness of lay population and health professionals began in 2003 and was

linked to vaccination campaigns, with the distribution of more than twenty thousand posters and pamphlets, reaching ~500,000 caregivers in the presence of health professionals who could solve any doubts. The cost of the entire process was small and presentations for general professionals were made to increase suspicion, as well as additional training of ophthalmologists through seminars, visitation to St Jude Hospital in the United States and equipment donations.³² In the review, other proposals and initiatives were cited to shorten TTD: detection through flash photography (looking for asymmetrical red reflex) and diagnose asymptomatic cases^{27,32,57}, campaigns increasing awareness of lay population and warnings directed exclusively to health professionals^{7,25,32,40,41}. The review showed the authors' concern towards solving the problem of delayed diagnosis through education of lay population and health professionals. Retinoblastoma has the peculiarity of having leukocoria as its main sign of presentation, a very characteristic and specific symptom that can easily be noticed by a layman. Therefore, most campaigns aim to associate the presence of leukocoria with the possibility of a tumor, so lay people and health professionals can react quickly when faced with a suspicious case.

The review exposed a lack of consensus concerning retinoblastoma screening; some rejecting the idea as a whole because of its high potential cost, the rarity of the disease and inability to treat all children who have ophthalmological problems revealed by a potential screening.³² Some recommendations were restricted to specific situations such as in familial cases,⁷ or according to disease laterality.³⁸ It is worth mentioning that screening using serial fundoscopy under general anesthesia is a formal recommendation for siblings of patients with retinoblastoma to increase eye preservation through early detection^{29,58,59}.

The Red Reflex Test is a screening tool providing an excellent opportunity for early detection and has been recommended by institutions of relevance in the area^{60,61}. However, disagreements observed by this review are also reflected in the literature, since organizations and medical associations' recommendations show discrepancies and lack of an international consensus on this matter. A more specific guideline would enable assimilation of Red Reflex Test in the daily practice of pediatricians and general professionals in the early years of child care raising the possibility of earlier diagnosis of retinoblastoma and other diseases presenting with leukocoria such as Coats disease, primary vitreous persistency, congenital cataract, toxocariasis, coloboma among others.⁶² Another feature that may enhance the results of retinoblastoma screening, is its occurrence in a narrow age group with a specific target population. Also, children in this age group (between 0 and 5 years) are usually the ones who visit pediatricians and health centers regularly and therefore have many opportunities to be screened and diagnosed.⁶³

The review also revealed inconsistencies in definitions and quantification of TTD, making comparisons and meta-analyses problematic. Most studies on TTD are generally retrospective and based on case series, through reports from patients or caregivers, therefore susceptible to memory bias and record errors or gaps^{7,20,39}. Methodological concerns as lack of description of inclusion and exclusion criteria as well as diagnostic criteria in most studies are worrying^{7,25,27,30,38}. Some authors didn't specify plainly which intervals or set-points they used in the analyses. It is noteworthy that in none of

the studies, researchers in charge of collecting time intervals were blinded to the outcomes evaluated, and in only two studies there was information on the number of researchers involved in data extraction^{38,41}. Undoubtedly, methodological disparities hinder the production of validating data concerning pre-diagnosis period and its consequences on the outcome.

To reduce methodological errors and ambiguities, a guideline was proposed by a panel of international experts to guide authors through the publication of studies on TTD, minimizing variability among studies and emphasizing specific aspects such as patient sampling, definition, and measures of time intervals.¹⁵ This proposal may be even more useful in studies from developing regions such as Latin America, since the review showed long TTD with its direct consequences on survival. Standardization on this matter would be an important step since it would allow more reliable comparisons and detection of common and more specific problems of each locality. It would also enable health managers to make oriented decisions toward reducing TTD and narrow the still broad gap occurring between retinoblastoma outcomes in developed countries and developing ones.

Conclusions

The direct association between TTD and retinoblastoma prognosis is not correct for all, prognoses a recent retrospective analysis in the UK.¹⁴ established that the role of TTD in RB presentation, is modified with the evolution of primary healthcare. In countries with high mortality from RB, an increased TTD is associated with mortality. However, when mortality improves, increased TTD become relevant for surrogates of mortality, such as extraocular disease and metastases. It seems that a linear relationship between TTD and advanced RB does not exist when TTD is less than 6 months.¹⁴ in that case, RB outcome is more likely determined by tumor biology.¹⁴ This systematic review showed that TTD in Latin America seems to be heterogeneous, with some series showing very lengthy TTDs and other series with shorter TTD, more compatible with developed countries. The higher extension of TTD in some Latin American countries is probably related to health system structure and local socioeconomic indicators. Reports on successful initiatives against delayed retinoblastoma diagnosis are also scarce in this region, emphasizing a need for further study on the subject. Also, heterogeneity observed in methodological approach on measuring TTD reiterates the importance of greater standardization, allowing for more reliable, comprehensive comparisons and greater knowledge about retinoblastoma.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this study.

References

1. Sullivan R, Kowalczyk JR, Agarwal B, et al. New policies to address the global burden of childhood cancers. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):e125–e135. Mar doi:10.1016/S1470-2045(13)70007-X.

2. Kellie SJ, Howard SC. Global child health priorities: what role for paediatric oncologists?. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2388–2396. Nov doi:10.1016/j.ejca.2008.07.022.
3. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(1):3–15. doi:10.1097/MOP.0b013e32835c1cbe.
4. Petrilli AS, de Camargo B, Filho VO, et al. Results of the Brazilian osteosarcoma treatment group studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. *JCO*. 2006;24(7):1161–1168. Mar 1 doi:10.1200/JCO.2005.03.5352.
5. PAHONMH17004-eng.pdf [Internet]. [cited 2018 Feb 7]. Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34024/PAHONMH17004-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
6. New working group on paediatric cancer in Latin America and the Caribbean | UICC [Internet]. [cited 2018 Feb 6]. Available from: <https://www.uicc.org/new-working-group-paediatric-cancer-latin-america-and-caribbean>.
7. Navo E, Teplisky D, Alberio R, Fandino AC, Demirdjian G, Chantada GL. Clinical presentation of retinoblastoma in a middle-income country. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(3):e97–e101. doi:10.1097/MPH.0b013e31821d18f9.
8. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*. 2002;109(3):e45–e45. Mar doi:10.1542/peds.109.3.e45.
9. Posner M, Jaulim A, Vasalaki M, Rantell K, Sagoo MS, Reddy MA. Lag time for retinoblastoma in the UK revisited: a retrospective analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015625. Jul 1 doi:10.1136/bmjopen-2016-015625.
10. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro KDC, et al. The Pediatrician's ability to recognize the presenting signs and symptoms of retinoblastoma. *Rev Assoc Med Bras*. (1992). 2004;50(4):400–402.
11. Antoneli CBG, Steinhorst F, de Cássia Braga Ribeiro K, et al. Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience. *Cancer*. 2003;98(6):1292–1298. Jul 31 doi:10.1002/cncr.11647.
12. Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C, Aerts I, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma: update on current management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(3):290–295. Jun doi:10.22608/APO.201778.
13. Brasme J-F, Morfouace M, Grill J, et al. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):e445–e459. Oct doi:10.1016/S1470-2045(12)70361-3.
14. Barr RD. Delays in diagnosis: a misleading concept, yet providing opportunities for advancing clinical care. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(3):169–172. doi:10.1097/MPH.0000000000000108.
15. Launay E, Cohen JF, Bossuyt PM, et al. Reporting studies on time to diagnosis: proposal of a guideline by an international panel (REST). *BMC Med*. [Internet]. 2016; 27:14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5039933/>.
16. Fisher DA, Zullig LL, Grambow SC, et al. Determinants of medical system delay in the diagnosis of colorectal cancer within the veteran affairs health system. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(5):1434–1441. May doi:10.1007/s10620-010-1174-9.
17. Jordan SJ, Coory MD, Webb PM, Australian OC, Study G. Re: predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(20):1599–1601. Oct 20author reply 1601. doi:10.1093/jnci/djq354.
18. Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2012;106(7):1262–1267. doi:10.1038/bjc.2012.68.
19. Neal RD. Do diagnostic delays in cancer matter?. *Br J Cancer*. 2009;101 (Suppl 2):S9–S12. Dec 3 doi:10.1038/sj.bjc.6605384.
20. Launay E, Cohen JF, Morfouace M, Gras-Le Guen C, Ravaud P, Chalumeau M. Inadequate critical appraisal of studies in systematic reviews of time to diagnosis. *J Clin Epidemiol*. 2016;78:43–51. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.03.013.

21. Scherdel P, Dunkel L, van Dommelen P, et al. Growth monitoring as an early detection tool: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(5):447–456. May doi:10.1016/S2213-8587(15)00392-7.
22. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Chantada G, et al. Retinoblastoma: one world, one vision. *Pediatrics.* 2008;122(3):e763–e770. Sep doi:10.1542/peds.2008-0518.
23. WHO. International confederation of childhood cancer parent organizations. 2013. [Internet]. [cited 2017 Jul 10]. Available at: http://cms.onlinebase.nl/userfiles/clicccpo/file/WHO_leaflet.pdf.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Prisma group preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. Jul 21 doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
25. Selistre SGA, Maestri MK, Santos-Silva P, et al. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil. *BMC Pediatr.* 2016; 16:48.
26. Sahu S, Banavali SD, Pai SK, et al. Retinoblastoma: problems and perspectives from India. *Pediatr Hematol Oncol.* 1998;15(6):501–508. Jan
27. Blanco R, Milton W. Aspectos clínicos y sobrevida de los pacientes con retinoblastoma atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas: Enero 2001- agosto 2007. *Acta Médica Peru.* 2013; 30(4):69–73.
28. Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1989;10(3):179–184. Jan 1 doi:10.3109/13816818909009874.
29. Wallach M, Balmer A, Munier F, et al. Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. *Pediatrics* 2006;118(5):e1493–e1498. doi:10.1542/peds.2006-0784.
30. Bonanomi M, Almeida MD, Cristofani LM, Odone Filho V. Retinoblastoma: a three-year-study at a Brazilian medical school hospital. *Clinics* [Internet]. 2009; 64(5). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322009000500010&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
31. Goolam S, Kana H, Welsh N, Wainwright L, Poole J, Mayet I. A 20-year retrospective review of retinoblastoma at two tertiary academic hospitals in Johannesburg, South Africa. *Ocul Oncol Pathol.* 2018;4(3):170–175. Apr doi:10.1159/000481508.
32. Leander C, Fu LC, Peña A, et al. Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(6):817–819. Nov doi:10.1002/pbc.21052.
33. NCBI Resource Coordinators. Database resources of the national center for biotechnology information. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(D1):D12–D17.
34. SciELO - Scientific Electronic Library Online [Internet]. [cited 2018 Feb 6]. Available at: <http://www.scielo.org/php/index.php>.
35. LILACS [Internet]. [cited 2018 Feb 6]. Available at: <http://lilacs.bvsalud.org/>
36. Projects & Operations - Countries | The World Bank [Internet]. [cited 2018 Jan 13]. Available at: <http://projects.worldbank.org/country?lang=en&page=>
37. pubmeddev. Home - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Feb 6]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
38. Ramírez-Ortiz MA, Ponce-Castañeda MV, Cabrera-Muñoz ML, Medina-Sansón A, Liu X, Orjuela MA. Diagnostic delay and socio-demographic predictors of stage at diagnosis and mortality in unilateral and bilateral retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2014;23(5):784–792. May doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1069.
39. Trincado MAGL, Pablo J, et al. Retinoblastoma en pediatría, experiencia en un hospital pediátrico. *Rev Chil Pediatr.* 2008; 79(6):614–622.
40. Mattosinho CCDS, Grigorovski N, Lucena E, Ferman S, Soares de Moura ATM, Portes AF. Prediagnostic intervals in retinoblastoma: experience at an oncology center in Brazil. *J Glob Oncol.* 3(4):323–330. doi:10.1200/JGO.2016.005595.

41. Rodrigues KES, Latorre MDR, Camargo BD. Delayed diagnosis in retinoblastoma. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(6):511–516. Dec
42. Kaliki S, Srinivasan V, Gupta A, Mishra DK, Naik MN. Clinical features predictive of high-risk retinoblastoma in 403 Asian Indian patients: a case-control study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1165. Jun 172. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.018.
43. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*. 1998;132(3, Part 1):505–508.
44. Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):201–223. Feb doi:10.1016/j.pcl.2014.09.014.
45. Bai S, Ren R, Li B, et al. Delay in the diagnosis of retinoblastoma in China. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2011;89(1):e72–e74. Feb doi:10.1111/j.1755-3768.2010.01930.x.
46. Kaimbo WKD, Mvitu MM, Missotten L. Presenting signs of retinoblastoma in Congolese patients. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2002;(283):37–41.
47. Ozdemir H, Tacyildiz N, Unal E, Yavuz G, Ugur H, Gunduz K. Clinical and epidemiological characteristics of retinoblastoma: correlation with prognosis in a Turkish pediatric oncology center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24(3):221–231. May doi:10.1080/08880010601107623.
48. Palazzi MA, Stephan C, Brandalise SR, Aguiar S. Retinoblastoma diagnosis: a proposal based on the experience of centro infantil boldrini, Brazil. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(5):379–385. Aug 1 doi:10.3109/08880018.2013.775201.
49. Grigorovski N, Lucena E, Mattosinho C, et al. Use of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: results of a survey. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(4):726–730. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.04.26.
50. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, Plon SE, Hurwitz R. Retinoblastoma: review of current management. *Oncologist*. 2007; 12(10):1237–1246. doi:10.1634/theoncologist.12-10-1237.
51. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(12):1320–1323.
52. Pérez-Cuevas R, Doubova SV, Zapata-Tarres M, et al. Scaling up cancer care for children without medical insurance in developing countries: the case of Mexico. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):196–203. Feb doi:10.1002/pbc.24265.
53. Ribeiro K. d C, Antoneli C. Trends in eye cancer mortality among children in Brazil, 1980–2002. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(3):296–305. doi:10.1002/pbc.20826.
54. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(11):1432–1436. doi:10.1136/bjo.2009.168062.
55. Observatorio Nacional de Recursos Humanos en Salud-Lima: Ministerio de Salud. 2011. Dirección General de Gestión del Desarrollo de Recursos Humanos. Necesidades de médicos especialistas para los establecimientos del sector salud. 2011.
56. Cardona JGL. *UNA Propuesta Indecente a Los Posgrados Médicos y Quirúrgicos en Colombia*.
57. DerKinderen DJ, Kotev JW, Van Romunde LK, et al. Early diagnosis of bilateral retinoblastoma reduces death and blindness. *Int J Cancer*. 1989;44(1):35–39. Jul 15 doi:10.1002/ijc.2910440107.
58. Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL, et al. Screening children at risk for retinoblastoma: consensus report from the American association of ophthalmic oncologists and pathologists. *Ophthalmology*. 2018; 125(3):453–458.
59. Chantada GL, Dunkel IJ, Qaddoumi I, et al. Familial retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):338–342. doi:10.1002/pbc.21970.
60. Ophthalmology S. On red reflex examination in infants. *Pediatrics*. 2002; 109(5):980–981.
61. Haik B, Siedlecki A, Ellsworth R, Sturgis-Buckhout L. Documented delays in the diagnosis of retinoblastoma. *Ann Ophthalmol*. 1985;17(11):731.

62. Epelman S. Preserving vision in retinoblastoma through early detection and intervention. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(2):213–219. Apr doi:10.1007/s11912-012-0226-z.
63. Cunha DAA, Leite ÁJM, Almeida D, Saraiva I. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J).* 2015; 91(6, Suppl 1):S44–S51. doi:10.1016/j.jped.2015.07.002.

ARTIGO 2 - Socioeconomic status and retinoblastoma survival: Experience of a tertiary cancer center in Brazil

Received: 4 May 2020 | Revised: 10 September 2020 | Accepted: 22 September 2020

DOI: 10.1002/pbc.28757

GLOBAL ONCOLOGY: RESEARCH ARTICLE



Socioeconomic status and retinoblastoma survival: Experience of a tertiary cancer center in Brazil

Clarissa Mattosinho¹ | Anna Tereza Moura² | Nathalia Grigorovski³ |
Luiz Henrique Araújo⁴ | Sima Ferman³ | Karina Ribeiro⁵

¹Department of Ocular Oncology, Division of Surgery, National Institute of Cancer, Rio de Janeiro, Brazil

²Department of Pediatrics, Faculdade de Medicina, Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil

³Department of Pediatric Oncology, Clinical Division, National Institute of Cancer, Rio de Janeiro, Brazil

⁴Division of Clinical Research, National Institute of Cancer, Rio de Janeiro, Brazil

⁵Department of Collective Health (Associate Professor), Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa, São Paulo, Brazil

Correspondence

Clarissa Mattosinho, Department of Ocular Oncology, National Institute of Cancer, Rua Samuel Morse 12/601, Rio de Janeiro 22250-070, Brazil.
Email: clarmattosinho@yahoo.com.br

Abstract

Background: Little is known about socioeconomic status (SES) and its effects in childhood cancer survival. This study aims to discuss the association between SES and survival of patients with retinoblastoma (RB) from a tertiary treatment center.

Procedure: A retrospective cohort study was conducted, including all patients with RB referred to the Brazilian National Institute of Cancer in Rio de Janeiro (January 2000–December 2016).

Results: Data from 160 patients were analyzed with mean age at diagnosis of 22.85 months (SD ± 14.29). Eighty-three patients (51.9%) had an interval to diagnosis equal to or longer than six months, and 13 children (8.1%) abandoned treatment. Five-year overall survival rate for all patients was 78.8% (95% CI, 72.4%–85.9%). In a multivariate model, patients whose fathers had more than nine years of study had a lower death risk. Patients from families having more than one child under five years had a 213% higher risk of death compared with those living with no other small child. Treatment abandonment also had a profound effect on death risk.

Conclusion: Childhood cancer is notably important considering the potential years of life lost. RB has even more important elements, as the possibility of vision loss in cases with delayed diagnosis. Family characteristics seem to be highly related to RB survival, especially in low- and middle-income countries, where inequalities are still a public health issue. Strategies to improve survival should focus not only on large-scale settings such as improving national healthcare systems but also on more personalized actions that might help to mitigate disparities.

KEYWORDS

childhood cancer, paternal education, retinoblastoma, socioeconomic status, survival analyses, treatment abandonment

1 | INTRODUCTION

Social disparities in cancer outcomes have been well appraised in adult cancers.^{1–3} In contrast, little is known about socioeconomic status (SES) and its effects in childhood cancer survival, and therefore, there is a growing necessity to understand factors influencing outcomes other than those related to treatment or tumor biology.⁴

Abbreviations: CI, confidence interval; CNS, central nervous system; HDI, human development index; HIC, high-income countries; HR, hazard ratio; IIRC, international intracocular retinoblastoma classification; INCA, Brazilian National Institute of Cancer; IRSS, international retinoblastoma staging system; LIC, low-income country; LMIC, low- and middle-income countries; RB, retinoblastoma; SES, socioeconomic status

One of the most important prognostic factors for a child with cancer is place of birth. This has been extensively proven in macroscopic settings studies comparing outcomes between countries with different levels of development.^{5,6} Low SES seems to impact childhood cancer outcomes uniformly in low- and middle-income countries (LMIC) and more variably in high-income countries (HIC).⁷ Some studies have shown an association between SES and inferior outcomes in pediatric cancer⁸ but the mechanisms of connection are multifaceted, interrelated, and generally discussed only in theoretical terms with scarce empiric sources.⁹ Beyond that, the impact of diverse aspects of SES differs between settings and cancer types.^{7,8} For instance, a strong association between SES and acute lymphoblastic leukemia survival is explained by disparities in treatment adherence.⁹

Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular malignancy of childhood, with survival rates approaching 100% in series from HIC.¹⁰ In LMIC, RB is still life-threatening, with survival rates as low as 50%, triggered by poor socioeconomic conditions⁸ and late diagnoses.^{11–14} RB may present a unique setting to assess SES disparities for non-hematological solid tumors. Several socioeconomic factors and others related to health education can contribute to RB late diagnosis, including illiteracy, poverty, lack of trained health professionals, unawareness about early signs, precarious health care structure, lack of access to the health system, and vulnerability.^{11,13,16} So, RB may present a unique setting to assess SES disparities for nonhematological solid tumors.

At the Brazilian National Institute of Cancer (INCA), located in Rio de Janeiro, Brazil, all patients receive complete treatment free of cost. We hypothesize, however, that despite all efforts, there are disparities in survival. The present study aims to discuss the association between SES and survival of patients with RB from a tertiary treatment center in Brazil.

2 | METHODS

A retrospective cohort study was conducted, including all patients with RB referred to INCA in Rio de Janeiro between January 2000 and December 2016. INCA is a tertiary center for adult and pediatric patients, where integrated actions for cancer control and prevention are developed and implemented as an auxiliary branch of the Brazilian Ministry of Health.¹⁷ Patients who had first treatment elsewhere were excluded as these would not give a true reflection of time to diagnosis, management and outcome. Trilateral retinoblastoma patients were also excluded as they have dismal survival in general.

Medical charts for all eligible patients were reviewed. A form was built to guide data extraction, which was performed by one of the authors (MC). Socioeconomic and household data were extracted from a standard form completed by social work staff at the beginning of treatment.

Age at diagnosis (months) was split into three categories: < 12, 12–23 and > 24. Race/color was grouped as White, Brown, or Black. As the Brazilian population is extremely heterogeneous, the term Color is capitalized to call attention to its special meaning in the census classifica-

tion context, denoting the equivalent of the “race” term and based on self-identification.¹⁷

City of residence (at the time of RB diagnosis) was grouped as Rio de Janeiro City and metropolitan area, other cities of Rio de Janeiro state, and other Brazilian states. Household income was converted into minimum wages and grouped into four categories, using Brazilian currency REAIS (R\$). Maternal and paternal education were categorized into two levels: < 9 or ≥ 9 years of study. Time to diagnosis (months) was defined as the interval from the perception of first signs and symptoms to date of diagnosis. Distance between household and treatment center in km, number of inhabitants per household, number of inhabitants under five years of age/household, and time to diagnosis interval were further divided into two categories based on median values. An absence of 30 days during treatment or treatment refusal was considered as treatment abandonment.¹⁸ Patients who lost follow-up after completing treatment were not included in this category. Overall survival was calculated as time in years from date of diagnosis to death or last contact. Last date of follow-up was October 30, 2017. Patients who survived were censored at last healthcare visit recorded on medical charts.

The study received approval from Ethics Committee at INCA, under CAAE number: 55429116.7.0000.5274. Individual informed consent was waived because of study design (registry based).

2.1 | Statistical analyses

Descriptive statistics are presented to characterize the cohort. Survival was analyzed using the Kaplan-Meier method, and differences in curves were evaluated by the log-rank test. Hazard ratios (HR) and corresponding 95% confidence intervals (95% CI) were estimated using Cox proportional hazard models, and Schoenfeld residuals test confirmed the proportional hazard assumption.

We have included in the multivariate model all variables with $P < 0.25$, using a hierarchical approach to build the final model. All analyses were performed using Stata 15.1.

3 | RESULTS

Out of the 190 patients enrolled as RB during the study period, 30 were excluded from analysis (24 patients had their first treatment elsewhere and six had trilateral RB). Four of six trilateral cases died from RB. Among patients who had their first treatment elsewhere, two died and two had missing information about death.

The final sample included 160 patients with RB, with a mean age at diagnosis of 22.85 months (SD ± 14.29); the sex ratio at registration was 1.16 (M/F).

One-hundred forty-seven (91%) patients were from families living with less than three times the minimum wage. Most mothers had more than nine years of education (57.5%), whereas 65 fathers (40.6%) had the same educational level. Only 24 patients (15%) had private health insurance. Most children and families had access to potable

TABLE 1 Number and percentage of patients with retinoblastoma according to demographic, socioeconomic, and disease-related variables

Variables	n (%)
Sex	
Male	86 (53.8)
Female	74 (46.2)
Age at diagnosis (months)	
<12	43 (26.9)
12-23	46 (28.8)
≥24	71 (44.4)
Race	
White	93 (58.2)
Black	15 (9.4)
Brown	49 (30.6)
Asian	1 (0.6)
Unknown	2 (1.2)
City of origin	
Rio de Janeiro metropolitan area	116 (72.5)
Other cities of Rio de Janeiro state	35 (21.9)
Other states of Brazil	9 (5.6)
Distance from tertiary center (km)	
≤ 39.3	81 (50.6)
> 39.3	79 (49.4)
Family monthly income (minimum wages)	
< 1	17 (10.6)
1-1.50	60 (37.5)
1.51-3.0	41 (25.7)
> 3.0	29 (18.1)
Unknown	13 (8.1)
Maternal education (years of study)	
≤ 9	32 (20.0)
> 9	92 (57.5)
Unknown	36 (22.5)
Paternal education (years of study)	
≤ 9	44 (27.5)
> 9	65 (40.6)
Unknown	51 (31.9)
Private health insurance	
No	128 (80.0)
Yes	24 (15.0)
Unknown	8 (5.0)
Time to diagnosis (months)	
< 6	77 (48.1)
≥ 6	83 (51.9)
No. of inhabitants per household	
< 4	40 (25.0)

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Variables	n (%)
≥ 4	114 (71.3)
Unknown	6 (3.7)
Number of children under five/household	
1	99 (61.9)
> 1	55 (34.4)
Unknown	6 (3.7)
Safe drinking water available at home	
No	28 (17.5)
Yes	118 (73.8)
Unknown	24 (8.7)
Sewage availability	
No	22 (13.8)
Yes	124 (77.5)
Unknown	14 (8.7)
Electricity availability	
No	11 (6.9)
Yes	132 (82.5)
Unknown	17 (10.6)
Disease extension	
Intraocular	127 (79.4)
Extraocular	33 (20.6)
Disease laterality	
Unilateral	104 (65.0)
Bilateral	56 (35.0)
Treatment abandonment	
No	147 (91.9)
Yes	13 (8.1)

water (73.8%), treated sewage (77.5%), and electricity (82.5%). Household crowding (families with four or more members) was frequent (71.3%). Most patients had unilateral disease (65.0%) and intraocular retinoblastoma (79.4%). Eighty-three patients (51.9%) had an interval to diagnosis equal to or longer than six months, and 13 children (8.1%) abandoned treatment (Table 1). Eight patients declared upfront to have other cases of RB in their family. In genetic analysis achieved in 139 patients, 14 cases were familiar RB.

Out of the 104 unilateral cases, 61 (58.7%) had enucleation at diagnosis, and 39 (37.5%) had intravenous chemotherapy as first treatment. Among 56 patients with bilateral disease, 44 (78.6%) had intravenous chemotherapy as initial treatment, and only six (10.7%) had one eye enucleated at diagnosis. Six patients refused enucleation.

Five-year overall survival (5y-OS) rate for all patients was 78.8% (95% CI, 72.4%-85.9%). No significant differences in 5-y OS were observed according to sex ($P = 0.336$), race ($P = 0.678$), city of residence ($P = 0.787$), distance from tertiary center ($P = 0.719$), private health insurance ($P = 0.119$), number of inhabitants/household

($P = 0.189$), electricity at household ($P = 0.396$), or laterality ($P = 0.209$) (Table 2). Younger children (< 12 months, 5-y OS = 91.0% and 12–23 months, 5-y OS = 87.7%) presented higher survival rates compared with older children > 24 months, 5-y OS = 67.6% ($P < 0.001$). There was a significant gradient in 5-y OS, from lowest (56.0%) to highest family income (95.6%) ($P = 0.004$). Children with parents with better school attainment also presented better survival ($P < 0.001$ for both maternal and paternal education). Longer time to diagnosis was associated with lower survival rates (< 6 months = 87.7% and ≥ 6 months = 71.5%, $P = 0.017$), as well as safe drinking water availability at home (no, 5-y OS = 63.1%; yes, 5-y OS = 82.1%, $P = 0.007$). Children with extraocular disease (45.0%) presented lower survival rates compared with those with intraocular RB (88.8%) ($P < 0.001$), and treatment abandonment also harmed survival (Table 2).

In the final multivariate model, patients whose fathers had more than nine years of study had a lower risk of death compared with those with lower educational level (HR: 0.11; 95% CI, 0.03–0.38). Patients from families having more than one child under five years at home had a 213% higher risk of death compared with patients living in families with no other small child (HR: 3.13; 95% CI, 1.51–6.51). Treatment abandonment also had a profound effect on death risk (HR: 7.00; 95% CI, 3.17–15.49). As compared with intraocular disease at diagnosis, patients with metastatic or extraocular stage had also a significant increase in death risk (HR: 9.40; 95% CI, 4.52–19.58) (Table 3).

4 | DISCUSSION

Brazilian citizens have full access to a universal and free healthcare system, warranted by the Constitution since 1988.¹⁹ Thus, in theory, every child in our cohort would have similar access to treatment. However, survival was far from equal, and SES characteristics, such as paternal education and number of children under five years of age living in household, affected retinoblastoma survival, independently from stage at diagnosis, and treatment abandonment.

The association between parental education and pediatric cancer survival has been previously established.^{20,21} Our study indicates that higher parental education (above nine years of study) was directly associated with higher survival for both paternal and maternal education on univariate analysis. However, in the final model, only paternal education remained as an independent predictor, showing that children with RB born from highly educated fathers had an 89% reduction in risk of death compared with those children with less-educated fathers. Mothers' perceptions of leukocoria are often dismissed by health professionals,¹³ and we speculate that more educated fathers are also more prepared to notice first signs or respond adequately to mothers' complaints and seek medical help sooner. Beyond that, paternal education is strongly associated with family income; thus, more educated fathers have better income, expediting not only the prediagnosis period but also treatment adherence.

Registry-based studies have shown that pediatric cancer survival depends on family resources.¹⁴ The number of children living in a household may influence childhood cancer survival overall^{21,22} and

also for specific malignancies such as CNS tumors.²³ The risk of death was 3.1 times higher for children living in households with more than a child under five. In households with many small children, parents' attention to each child individually might plausibly be reduced, causing a late perception of first symptoms, delay in seeking medical attention, and poor adherence to treatment. Having a high number of siblings has effects before and after cancer diagnosis.²⁴

Treatment abandonment is a significant cause of therapeutic failure, affecting up to 50%–60% of cases in LMIC.^{25,26} Abandonment is related to SES, parents' education, travel time to hospital, and affordable and locally available treatment.²⁵ RB outcome is extremely time-related, and late diagnosis is a recognized cause of poorer prognosis.^{11,12,27,28} Consequently, delay to start or proceed with treatment causes similar adverse effects on outcomes. It has been demonstrated that RB, as well as CNS tumors, has a high treatment abandonment rate,²⁹ possibly because it frequently involves a mutilating procedure such as enucleation in order to achieve cure. Treatment refusal is also a frequent problem in RB, described in up to 50% of publications from less developed countries.^{30,31} Children with bilateral disease are often submitted to multiple procedures, with enucleation of the worse eye and preserving therapies applied to the remaining eye.^{10,32} In another study, RB had more abandonment than other solid tumors despite prevention strategies implemented since 2012 that led to a general low abandonment rate to all patients.³¹

Racial and ethnic disparities mark pediatric cancer survival. Whites have a significant survival advantage over Blacks and Hispanics for several childhood cancers, but the mechanisms behind these disparities are not yet fully understood.^{33–35} Higher percentages of advanced disease are found among nonwhite and Hispanic children with RB.³⁶ Also, these two groups were more likely to receive enucleation, independent of stage of diagnosis, implying a more substantial inequality in care.³⁷ The Brazilian population is extremely heterogeneous, a consequence of centuries of admixture among Amerindians, Europeans, and sub-Saharan Africans.¹⁷ Therefore, it is challenging to establish patient ethnicity, and no differences in survival were observed between whites and nonwhites in our cohort.

Survival was significantly associated with family monthly income in univariate analysis. Previous studies have revealed that combined parental income was associated with pediatric cancer mortality.^{4,7} Survival of children living in households with income exceeding three minimum wages was 95% compared with 56% for those living with less than one minimum wage. Low income may affect survival in many ways; economic restrictions limit parents from traveling to treatment center, resulting in late diagnosis. Access can be difficult even for short distances if the family has significant budget limitations. Low SES may also interfere with treatment adherence, producing a higher rate of treatment abandonment. Families with higher SES are generally more educated and consequently more capable of early identification of first signs and symptoms.

In most pediatric malignancies, disease extension at diagnosis is more related to tumor biology than late diagnosis.^{38–40} However, in RB, a strong association exists between time to diagnosis and disease extension.^{11–13,28,41} A classic study connecting time to diagnosis and

TABLE 2 Cumulative probabilities of five-year survival (95% CI) for children with retinoblastoma according to demographic, socioeconomic and clinical variables

Variables	Five-year OS (95% CI)	P value
Sex		
Male	75.8 (64.1-84.2)	0.336
Female	82.9 (71.8-89.9)	
Age at diagnosis (months)		
< 12	91.0 (74.6-97.0)	<0.001
12-24	87.7 (73.0-94.7)	
> 24	67.6 (54.9-77.4)	
Race		
White	81.3 (71.1-88.1)	0.678
Nonwhite	78.2 (65.3-86.8)	
Unknown	50.0 (0.6-91.0)	
City of residence		
Rio de Janeiro metropolitan rea	78.1 (68.7-85.0)	0.787
Other cities of Rio de Janeiro state	80.6 (61.7-90.8)	
Other states of Brazil	88.9 (43.3-98.4)	
Distance from tertiary center (km)		
> 39.3	78.1 (66.6-86.0)	0.719
≤ 39.3	80.4 (68.9-88.0)	
Family monthly income (amount of minimum wages)		
< 1	56.0 (29.0-76.2)	0.004
1-1.5	75.8 (61.7-85.2)	
1.6-3.0	82.1 (65.8-91.1)	
> 3.0	95.6 (72.9-99.4)	
Unknown	79.1 (36.7-94.7)	
Maternal education (years)		
< 9	53.4 (33.8-69.6)	<0.001
≥ 9	88.7 (79.2-94.0)	
Unknown	78.9 (60.6-89.4)	
Paternal education (years)		
< 9	61.8 (45.1-74.7)	<0.001
≥ 9	93.8 (81.7-98.0)	
Unknown	76.9 (61.9-86.6)	
Private health insurance		
No	76.0 (67.1-82.9)	0.119
Yes	95.6 (72.9-99.4)	
Unknown	80.0 (20.4-96.9)	
Time to diagnosis ^a (months)		
< 6	87.7 (76.7-93.7)	0.017
≥ 6	71.5 (59.9-80.3)	
Number of inhabitants per household		
< 4	87.4 (72.4-94.6)	0.189
≥ 4	76.7 (67.3-83.7)	
Number of children under five years of age/household		

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

Variables	Five-year OS (95% CI)	P value
1	86.4 (77.1-92.1)	0.005
> 1	66.8 (51.9-77.9)	
Unknown	75.0 (12.8-96.0)	
Safe drinking water availability at home		
No	63.1 (42.1-78.2)	0.007
Yes	82.1 (73.1-88.3)	
Unknown	88.9 (43.3-98.4)	
Sewage availability		
No	58.4 (35.2-75.8)	0.002
Yes	82.0 (73.4-88.1)	
Unknown	88.9 (43.3-98.4)	
Electricity availability		
No	81.8 (44.7-95.1)	0.396
Yes	77.6 (68.9-84.2)	
Unknown	91.7 (53.9-98.8)	
Disease extension		
Intraocular	88.8 (81.0-93.5)	<0.001
Extraocular	45.0 (27.6-60.9)	
Disease laterality		
Unilateral	77.5 (67.7-84.6)	0.209
Bilateral	82.7 (68.1-91.0)	
Treatment abandonment		
No	83.9 (76.2-89.3)	<0.001
Yes	28.8 (7.8-54.5)	

TABLE 3 Crude and adjusted hazard ratios for death among patients with retinoblastoma

Variables	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Paternal education (years of study)		
<9	Ref.	Ref.
≥ 9	0.11 (0.03-0.38)	0.14 (0.04-0.52)
Unknown	0.58 (0.27-1.23)	0.43 (0.20-0.93)
Household number of children under five years of age		
1	Ref.	Ref.
>1	3.13 (1.51-6.51)	2.86 (1.35-6.07)
Unknown	1.64 (0.21-12.61)	7.01 (0.82-59.79)
Treatment abandonment		
No	Ref.	Ref.
Yes	7.00 (3.17-15.49)	1.94 (0.83-4.54)
Disease extension		
Intraocular	Ref.	Ref.
Extraocular	9.40 (4.52-19.58)	6.76 (3.03-15.08)

outcome in RB, conducted in Brazil, showed a median time to diagnosis of five months.²⁸ It is alarming that 30 years later, despite several campaigns to raise awareness, the median time to diagnosis remains around six months, with a significant association with poor survival. Worldwide, time to diagnosis ranges from 38 days in the United Kingdom,⁴² to 60 in China,⁴³ whereas in São Paulo, Brazil, a study reported 5.8 months.⁴⁴ In HIC, a long time to diagnosis is frequently related to high-risk pathology, but not to survival because deaths are now infrequent.^{42,45} Several campaigns to raise awareness of RB early diagnosis have been undertaken worldwide, with a particular case of success in Honduras, where an educational program was associated with vaccination campaigns.⁴⁶

The use of medical records as our primary data source is one study limitation; throughout the span period, digital charts and social service forms were implemented gradually, and those changes could produce an information bias. Another major weakness is lack of a uniform classification and treatment protocol. RB treatment and classifications has evolved drastically in the last decades. External beam radiotherapy was used in the past as a tool for eye preservation, and was later replaced by intravenous chemotherapy and local therapies until a paradigm change with the adoption of intra-arterial chemotherapy.

There is no particular gold-standard indicator of SES, and its influence on survival in childhood cancer may be heterogeneous and cancer-specific.²³ Low SES affects health in many different ways: higher exposure to infectious diseases, poor nutritional status, and difficulties in access to healthcare. All those factors may also influence cancer outcomes, and it is challenging to assess the exact effect triggered by each of them. The study of SES and its effects on cancer outcomes is a complex subject; methodologies are not uniform and generally do not use the same measures. It is common to assess SES using well-established scores such as the Human Development Index (HDI) and child health indicators.^{20,47,48} HDI was associated with retinoblastoma survival in a systematic review of outcomes in LIC.³⁰

Our study strengths reside on cohort size, uniform data collection, and the sets of SES variables. Social workers were responsible for filling the standard forms available in medical charts; their experience in obtaining and registering socioeconomic data may have been helpful in order to reduce bias and missing data.

The INCA is the main pediatric oncology center of Rio de Janeiro state receiving the majority of all solid pediatric cancer and particularly most patients with retinoblastoma as it is the only cancer center offering eye-preserving treatments as intrarterial and intravitreal chemotherapy. No private centers take care of RB patients in Rio de Janeiro. Therefore, the cohort probably represents the majority of RB cases in this region.

Family characteristics such as paternal education and number of children under five years of age along with treatment abandonment were all significantly related to retinoblastoma survival. Therefore, strategies to improve RB survival must focus not only on large-scale settings, such as improving national healthcare systems and poverty reduction, but also on more personalized actions that might help to mitigate disparities. Treatment abandonment prevention can be achieved by supervising missed appointments, and early interventions

to provide resources to assist families during treatment.²¹ Families with more than one child under five years of age and lower paternal education could be more closely supervised by social workers after diagnosis in order to help and monitor them through retinoblastoma treatment.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Clarissa Mattosinho  <https://orcid.org/0000-0003-2897-5144>

Sima Ferman  <https://orcid.org/0000-0002-7076-6779>

Karina Ribeiro  <https://orcid.org/0000-0002-8095-5979>

REFERENCES

- Grant SR, Walker GV, Guadagnolo BA, Koshy M, Mahmood U. A brighter future? The impact of insurance and socioeconomic status on cancer outcomes in the USA: a review. *Future Oncol*. 2016;12(12):1507-1515.
- Freeman HP. Cancer in the socioeconomically disadvantaged. *CA Cancer J Clin*. 1989;39(3):266-288.
- Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol*. 2006;17(1):5-19.
- Tolkkinen A, Madanat-Harjuoja L, Taskinen M, Rantanen M, Mallia N, Pitkanen J. Impact of parental socioeconomic factors on childhood cancer mortality: a population-based registry study. *Acta Oncol*. 2018;57(11):1547-1555.
- Sullivan R, Kowalczyk JR, Agarwal B, Ladenstein R, Fitzgerald E, Barr R, et al. New policies to address the global burden of childhood cancers. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):e125-135.
- Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P, et al. Toward the cure of all children with cancer through collaborative efforts: pediatric oncology as a global challenge. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3065-3073.
- Gupta S, Wileto M, Pole JD, Guttmann A, Sung L. Low socioeconomic status is associated with worse survival in children with cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2):1-13.
- Sitorus RS, Moll AC, Suhardjono S, et al. The effect of therapy refusal against medical advice in retinoblastoma patients in a setting where treatment delays are common. *Ophthalmic Genet*. 2009;30(1):31-36.
- Bhatia S. Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(6):994-1002.
- Houston SK, Murray TG, Wolfe SQ, Fernandes CE. Current update on retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51(1):77-91.
- Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, Urrutia L, Schwartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child*. 1999;80(2):171-174.
- Mattosinho CCD, Moura ATMS, Olgman G, Ferman SE, Grigorovski N. Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: a systematic review. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;36:55-72.
- Butros LJ, Abramson DH, Dunkel U. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*. 2002;109(3):e45-e45.
- Antonelli CBG, Steinhilber F, Ribeiro KdeCB, et al. Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience. *Cancer*. 2003;98(6):1292-1298.
- Truong B, Green AL, Friedrich P, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Ethnic, racial, and socioeconomic disparities in retinoblastoma. *JAMA Pediatr*. 2015;169(12):1096-1104.

16. Chawla B, Kumar K, Singh A. Influence of socioeconomic and cultural factors on retinoblastoma management. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2017;4:187.
17. Suarez-Kurtz G. Pharmacogenetics in the Brazilian population. *Front Pharmacol*. 2010;1:118.
18. Mostert S, Arora RS, Arresla M, et al. Abandonment of treatment for childhood cancer: position statement of a SIOP PODC working group. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):719-720.
19. Castro MC, Massuda A, Almeida G, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet*. 2019;394(10195):345-356.
20. Isaevska E, Popovic M, Alessi D, et al. Association between maternal education and survival after childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27616.
21. Simony SB, Lund LW, Erdmann F, et al. Effect of socioeconomic position on survival after childhood cancer in Denmark. *Acta Oncol*. 2016;55(6):742-750.
22. Syse A, Lyringstad TH, Kravdal O. Is mortality after childhood cancer dependent on social or economic resources of parents? A population-based study. *Int J Cancer*. 2012;130(8):1870-1878.
23. Erdmann F, Winther JF, Dalton SO, et al. Survival from tumours of the central nervous system in Danish children: is survival related to family circumstances? *Int J Cancer*. 2018;142(4):671-680.
24. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA*. 2004;291(20):2471-2475.
25. Arora RS, Eden T, Pizer B. The problem of treatment abandonment in children from developing countries with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):941-946.
26. Friedrich P, Lam CG, Kaur G, Itriago E, Ribeiro RC, Arora RS. Determinants of treatment abandonment in childhood cancer: results from a global survey. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163090.
27. Mattosinho CC de S, Grigorovski N, Lucena E, Ferman S, Soares de Moura AFM, Portes AF. Prediagnostic intervals in retinoblastoma: experience at an oncology center in Brazil. *J Glob Oncol*. 2016;3(4):323-330.
28. Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmol Paediatr Genet*. 1989;10(3):179-184.
29. Siddiqui D-F, Ashraf MS, Iftikhar S, Belgami AF. Predictors of treatment abandonment for patients with pediatric cancer at Indus Children Cancer Hospital, Karachi, Pakistan. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(2):e26818.
30. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(11):1432-1436.
31. Ferman S, Lima FFdaS, Lage CRS, da Hora SS, Vianna DF, Thuler LC. Preventing treatment abandonment for children with solid tumors: a single-center experience in Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(7):e27724.
32. Singh U, Katoch D, Kaur S, Dogra MR, Bansal D, Kapoor R. Retinoblastoma: a sixteen-year review of the presentation, treatment, and outcome from a tertiary care institute in Northern India. *Ocul Oncol Pathol*. 2017;4(1):23-32.
33. Kehm RD, Spector LG, Poynter JN, Vock DM, Altekruze SF, Osypuk TL. Does socioeconomic status account for racial and ethnic disparities in childhood cancer survival? *Cancer*. 2018;124(20):4090-4097.
34. Johnson KA, Aplenc R, Bagatell R. Survival by race among children with extracranial solid tumors in the United States between 1985 and 2005. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(3):425-431.
35. Cheung R. Impact of socioeconomic disparities on cause-specific survival of retinoblastoma. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(3):535-540.
36. Green AL, Chintagumpala M, Krailo M, et al. Correlation of insurance, race, and ethnicity with pathologic risk in a controlled retinoblastoma cohort: a Children's Oncology Group study. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1817-1823.
37. Rajeshuni N, Whittemore AS, Ludwig CA, Mruthyunjaya P, Moshfeghi DM. Racial, ethnic, and socioeconomic disparities in retinoblastoma enucleation: a population-based study. *SEER 18 2000-2014. Am J Ophthalmol*. 2019 Nov;207:215-223.
38. Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P, MacKinlay G. Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child*. 1993;68(6):771-774.
39. Brasme J-F, Morfouace M, Grill J, et al. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):e445-59.
40. Ferrari A, Lo Vullo S, Giardiello D, et al. The sooner the better? How symptom interval correlates with outcome in children and adolescents with solid tumors: regression tree analysis of the findings of a prospective study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):479-485.
41. Palazzi MA, Stephan C, Brandalise SR, Aguiar SDS. Retinoblastoma diagnosis: a proposal based on the experience of Centro Infantil Boldrini. *Brazil Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(5):379-385.
42. Posner M, Jaulin A, Vasalaki M, Rantell K, Saggio MS, Reddy MA. Lag time for retinoblastoma in the UK revisited: a retrospective analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015625.
43. Gao J, Zeng J, Guo B, et al. Clinical presentation and treatment outcome of retinoblastoma in children of South Western China. *Medicine*. 2016;95(42):e5204. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079341/>.
44. Rodrigues KES, Latorre MdoRDO, Camargo Bde. Delayed diagnosis in retinoblastoma. *J Pediatr*. 2004;80(6):511-516.
45. Kaliki S, Srinivasan V, Gupta A, Mishra DK, Naik MN. Clinical features predictive of high-risk retinoblastoma in 403 Asian Indian patients: a case-control study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1165-1172.
46. Leander C, Fu LC, Peña A, et al. Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):817-819.
47. Kamihara J, Ma C, Alabi SLF, Garrido C, Frazier AL, Rodriguez-Galindo C, et al. Socioeconomic status and global variations in the incidence of neuroblastoma: call for support of population-based cancer registries in low-middle-income countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(2):321-323.
48. Kish JK, Yu M, Percy-Laurry A, Altekruze SF. Racial and ethnic disparities in cancer survival by neighborhood socioeconomic status in Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registries. *J Natl Cancer Inst Monographs*. 2014;2014(49):236-243.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Mattosinho C, Moura AT, Grigorovski N, Araújo LH, Ferman S, Ribeiro K. Socioeconomic status and retinoblastoma survival: experience of a tertiary cancer center in Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2020:e28757. <https://doi.org/10.1002/pbc.28757>

Na sequência estão as 5 tabelas e 23 gráficos mostrando curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e sua associação com diversos fatores sociodemográficos.

Tabela 1 - Aspectos sociodemográficos dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre janeiro 2000 e dezembro 2016 (n=160). Variáveis Categóricas

	N	Frequência (%)
Sexo		
Masculino	160	86 (53,75%)
Feminino		74 (46,25%)
Endereço		
Rio de Janeiro e Região Metro.	96	54 (56,25%)
Outras cidades e outros estados		42 (43,75%)
Raça		
Branca	158	93 (58,13%)
Negra		15 (9,38%)
Parda		49 (30,63%)
Amarela		1 (0,63%)
Religião		
Católica.	153	63(39,38%)
Evangélica		73 (45,63%)
Outros		17 (10,63%)
Escolaridade Materna		
Analfabeto	124	4 (2,50%)
1º grau incompleto		28 (17,50%)
1º grau completo		14 (8,75%)
2º grau incompleto		12 (7,50%)
2º grau completo		45 (28,13%)
3º grau incompleto		7 (4,38%)
3º grau completo		14 (8,75%)
Escolaridade Paterna		
Analfabeto	109	6 (3,75%)
1º grau incompleto		38 (23,75%)
1º grau completo		10 (6,25%)
2º grau incompleto		6 (3,75%)
2º grau completo		32 (20,00%)
3º grau incompleto		5 (3,13%)
3º grau completo		12 (7,50%)

Responsável/Cuidador Mãe Pai Pai/mãe Avós Familiares	158	43 (26,88%) 3 (1,88%) 104 (65,00%) 7 (4,38%) 1 (0,63%)
Estado civil materno casado solteiro separado divorciado união estável	152	56 (36,84%) 81 (53,29%) 4 (2,63%) 4 (2,63%) 7 (4,61%)
Estado civil paterno casado solteiro viúvo separado divorciado união estável	116	56 (48,28%) 49 (42,24%) 1 (0,86%) 2 (1,72%) 2 (1,72%) 6 (5,17%)
Tipo de casa Casa/apartamento Barraco	142	137 (96,48%) 5 (3,52%)
Situação da casa Própria Alugada	141	89 (63,12%) 52 (36,88%)
Nº de cômodos 1 cômodo 2 ou 3 cômodos Acima de 3 cômodos	144	10 (6,25%) 27 (16,88%) 107 (66,88%)
Saneamento: água encanada Não Sim	146	28 (19,18%) 118 (80,82%)
Saneamento: esgoto Não Sim	146	22 (15,07%) 124 (84,93%)
Luz elétrica Não Sim	143	11 (7,69%) 132 (92,31%)
Plano de saúde privado Não Sim	152	128 (84,21%) 24 (15,79%)

História familiar de RB		
Não	158	150 (94,94)
Sim		8 (5,06)
Primeiro sintoma percebido		
Leucocoria		109 (68,13%)
Estrabismo		40 (25,32%)
Pseudocelulite		1 (0,63%)
Baixa visual		5 (3,13%)
Prurido		1 (0,63%)
Olho vermelho		9 (5,63%)
Screening		5 (3,13%)
Heterocromia		3 (1,88%)
Buftalmia		21 (13,13%)
Nistagmo		1 (0,63%)
Responsável pela percepção Mãe		
Pai	148	89 (55,63%)
Pai/mãe		6 (3,75%)
Avós		20 (12,50%)
Familiares		15 (9,38%)
Médico pediatra		7 (4,38%)
Oftalmologista		3 (1,88%)
Outro medico		3 (1,88%)
Fotografia		1 (0,63%)
		4 (2,50%)
Primeira unidade Visitada		
Hospital Público	74	26 (16,25%)
Hospital Particular		2 (1,25%)
Posto de saúde		26 (16,25%)
Clínica da Família		1 (0,63%)
Consultório particular		19 (11,88%)
Especialidade primeiro médico		
Oftalmologista	147	77 (52,38%)
Pediatra		70 (47,62%)
Leucocoria em fotos		
Não		18 (11,25%)
Sim		23 (14,38%)
Queixa subestimada		
Não	149	81 (54,36%)
Sim		68 (45,64%)
Diagnósticos diferenciais citados		
Não	156	102 (63,75%)
Sim		54 (33,75%)

Qual diagnóstico citado		
Doença de Coats		5 (3,13%)
Toxocara	36	1 (0,63%)
Glaucoma		6 (3,75%)
Infecção		18 (11,25%)
Estrabismo		5 (3,13%)
Tratamento diagnóstico diferencial		
Não	152	127 (83,55%)
Sim		25 (16,45%)
Teste Reflexo Vermelho		
Normal	70	34 (21,25%)
Alterado		1 (0,63%)
Não realizado		35 (21,88%)
Característica do local de encaminhamento		
Hospital Público	128	71 (44,38%)
Hospital Particular		11 (6,88%)
Posto de saúde		3 (1,88%)
Clínica da Família		1 (0,63%)
Consultório particular		41 (25,63%)
Responsável pelo encaminhamento		
Oftalmologista	123	110 (89,43%)
Pediatra		13 (10,57%)

Fonte: A autora, 2019.

Tabela 2 - Aspectos sociodemográficos de pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre janeiro 2000 e dezembro 2016. (n=160) Varáveis contínuas

	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Amplitude Interquartil	Min - Max
Idade (meses)	160	22,85	14,29	21,00	21.5	1 - 60
Distância domicílio-INCA (Km)	159	101,20	212,06	39,32	73.76	0,0 - 2252,23
Nº habitantes por domicílio	154	4,60	1,64	4	2	2 - 11
Nº habitantes < de 5anos	154	1,43	0,68	1	1	1 - 5
Idade. materna	153	27,54	7,16	27	12	14 - 45
Idade. paterna	124	32,35	8,47	32	11,6	17 – 56
Salário materno (nº sal mínimos)	140	0,53	1,29	0	1	0 -1-10
Salário paterno (nº sal mínimos)	128	1,46	2,22	1	2	0- 20
Renda familiar (nº sal mínimos)	146	2,61	3,54	1,5	2	0 - 30
Número de unidades visitadas	157	2,71	1,26	3	1	1 - 7
Número de pediatras visitados	156	0,84	0,93	1	1	0 - 4
Número de oftalmologistas visitados	156	1,88	0,92	2	1	0 - 5
Número de outras especialidades	154	0,08	0,27	0	0	0 - 1
Número total de médicos visitados	154	2,75	1,23	3	1	1 - 7

Tabela 3 – Características clínicas e de estadiamento dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre janeiro 2000 e dezembro 2016 (n=160)

	N	Frequência (%)
Lateralidade		
Unilateral	160	104 (65,00%)
Bilateral		56 (35,00%)
Olho afetado		
Direito	160	56 (35,00%)
Esquerdo		48 (30,00%)
Ambos		56 (35,00%)
AJCC –cT		
CT1		1 (0,63%)
CT1B		10 (6,25%)
CT2		10 (6,25%)
CT2A		3 (1,88%)
CT2B		14 (8,75%)
CT3		67 (41,88%)
CT3A	152	2 (1,25%)
CT3B		4 (2,50%)
CT3C		10 (6,25%)
CT3D		3 (1,88%)
CT3E		12 (7,50%)
CT4		12 (7,50%)
CT4A		2 (1,25%)
CT4B		2 (1,25%)
AJCC – cN		
CN0	160	0 (0%)
CN1		0 (0%)
CNX		160 (100%)
AJCC – cM		
CM0		152 (95,00%)
CM1	160	2 (1,25%)
CM1B		3 (1,88%)
NAO ESPECIFICADO		1 (0,63%)
PM1B		2 (1,25%)
AJCC – CH		
H0	156	32 (20,00%)
H1		62 (38,75%)
HX		62 (38,75%)
AJCC- cTNM		
1	160	133 (83,13%)
2		8 (5,00%)
3		12 (7,50%)
4		7 (4,38%)

AJCC – PT		
PT0		1 (0,63%)
PT1		59 (36,88%)
PT2		9 (5,63%)
PT2A		11 (6,88%)
PT2B		2 (1,25%)
PT3		4 (2,50%)
PT3A		9 (5,63%)
PT3B		10 (6,25%)
PT3C		10 (6,25%)
PT3D		1 (0,63%)
PT4		11 (6,88%)
PTX		3 (1,88%)
YPT1		4 (2,50%)
YPT2A		4 (2,50%)
YPT3		1 (0,63%)
YPT3C		1 (0,63%)
YPT4		1 (0,63%)
AJCC – PTNM		
1		113 (70,63%)
2		11 (6,88%)
3		1 (0,63%)
4		3 (1,88%)
IRC		
A		1 (0,63%)
B		11 (6,96%)
C		17 (10,76%)
D		16 (10,13%)
E		113 (71,52%)
IRSS		
0		12 (7,50%)
1		42 (26,25%)
2		1 (0,63%)
3		4 (2,50%)
4		2 (1,25%)
Estadiamento geral		
Intraocular		127 (79,38%)
Extraocular		25 (15,63%)
Metastático		8 (5,00%)
Abandono de tratamento		
Não		147 (91,88%)
Sim		13 (8,13%)
Recusa de enucleação		
Não		152 (95,00%)
Sim		6 (3,75%)

Punção liquórica		
Negativa		148 (92,50%)
Positiva		3 (1,88%)
Não realizada		9 (5,63%)
Biópsia de medula óssea		
Negativa		88 (55,00%)
Positiva		2 (1,25%)
Não realizada		67 (41,88%)
Primeiro tratamento		
Cirurgia		67 (41,88%)
Quimioterapia venosa	157	83 (51,88%)
Quimioterapia Intra-arterial		6 (3,75%)
Laserterapia		1 (0,63%)
Óbito		
Não	160	129 (80,63%)
Sim		31 (19,38%)

Fonte: A autora, 2019.

Tabela 4 – Intervalos de tempo de abandono e intervalos diagnósticos dos pacientes com retinoblastoma matriculados no INCA entre janeiro e dezembro 2016. (n=160)

	N	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Amplitude Interquartil	Min - Max
Duração do abandono (dias)	13	81,86	201,62	0	77	0 - 777
Intervalo matrícula início do tratamento (dias)	160	35,84	50,92	26,0	20,5	4 - 397
Intervalo entre a percepção e a matrícula (meses)	160	7,46	7,28	6,0	9	0 - 43
Intervalo entre a percepção e a 1ª consulta (dias)	108	56,39	73,32	30	55	0 - 333
Intervalo entre a 1ª consulta e a matrícula (meses)	108	4,88	6,12	2	7,5	0 - 34

Tabela 5 – Exame oftalmológico e tratamentos locais realizados por olho acometido pelo retinoblastoma

RESULTADO DO PRIMEIRO EXAME OFTALMOLÓGICO		
	Olho direito (N=112)	Olho esquerdo (N=104)
Buftalmia	13 (11,61%)	8 (7,69%)
Glaucoma	8 (7,14%)	6 (5,77%)
Comprometimento orbitário	5 (4,46%)	5 (4,81%)
Atrofia globo ocular	3 (2,68%)	3 (2,88%)
Destrução anatômica do globo	8 (7,14%)	11 (10,58%)
Descolamento difuso de retina	30 (26,79%)	33 (31,73%)
Hemorragia vítrea	8 (7,14%)	7 (6,73%)
Hifema	3 (2,68%)	1 (0,96%)
Tumor ocupando mais de 2/3 da	44 (39,29%)	49 (47,12%)
Descolamento localizado de	19 (16,96%)	13 (12,5%)
Comprometimento de câmara	8 (7,14%)	6 (5,77%)
Proptose	11 (9,82%)	6 (5,77%)
Pseudocelulite	19 (16,96%)	6 (5,77%)
Sementes vítreas difusas	18 (16,07%)	17 (16,35%)
Sementes vítreas localizadas	8 (7,14%)	9 (8,65%)
TRATAMENTOS LOCAIS REALIZADOS		
Enucleação	78 (69,64%)	76 (73,01%)
Colocação Implante Muller	51 (45,54%)	62 (59,62%)
Extrusão implante	6 (5,36%)	12 (11,54%)
Reconstrução orbitária	5 (4,46%)	7 (6,73%)
LASER	40 (35,71%)	34 (32,69%)
Radioterapia	14 (12,5%)	18 (17,31%)
Crioterapia	15 (13,39%)	11 (10,58%)
Quimioterapia periocular	8 (7,14%)	13 (12,5%)
Quimioterapia intravítrea	5 (4,46%)	4 (3,85%)
Quimioterapia intrarterial	18 (16,07%)	19 (18,27%)
QUIMIOTERAPIA SISTÊMICA (n=160)		
Quimioterapia venosa pré-	85 (53,13%)	
Quimioterapia venosa pós-	63 (39,38%)	
EXAMES DE IMAGEM INICIAIS		
	Direito (n=112)	Esquerdo (n=104)
Comprometimento Orbitário	6 (5,36%)	6 (5,77%)
Comprometimento Quiasmático	5 (4,46%)	3 (2,68%)
Espessamento do Nervo óptico	12 (10,71%)	10 (9,62%)
Realce Nervo óptico	4 (3,57%)	2 (1,92%)
Buftalmia	9 (8,04%)	5 (4,81%)
Atrofia do globo ocular	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Comprometimento da Pineal	4 (2,5%)	
Metástase para SNC (n=160)	5 (3,13%)	

Gráfico 1 - Curva de sobrevida global de Kaplan-Meier

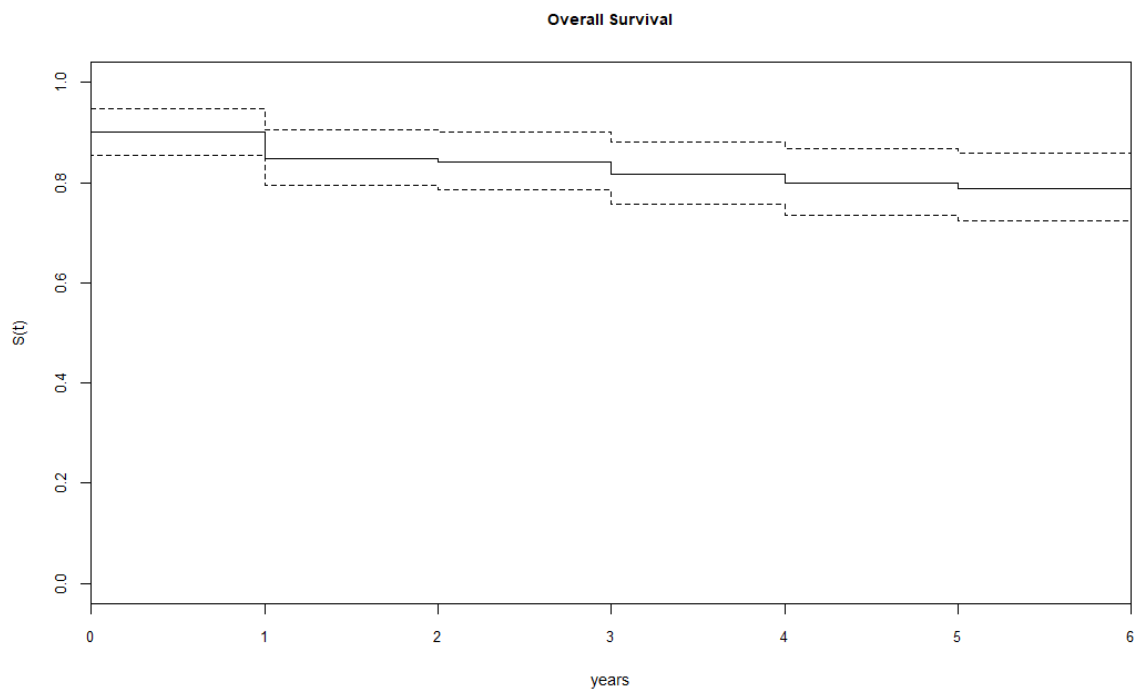
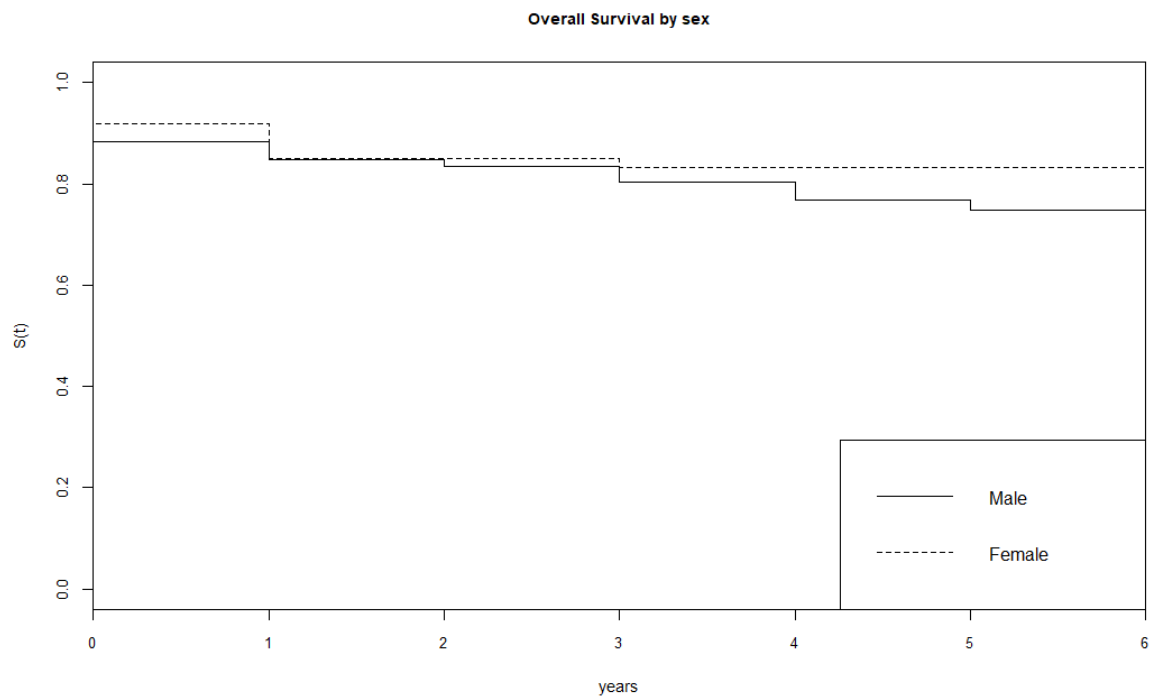
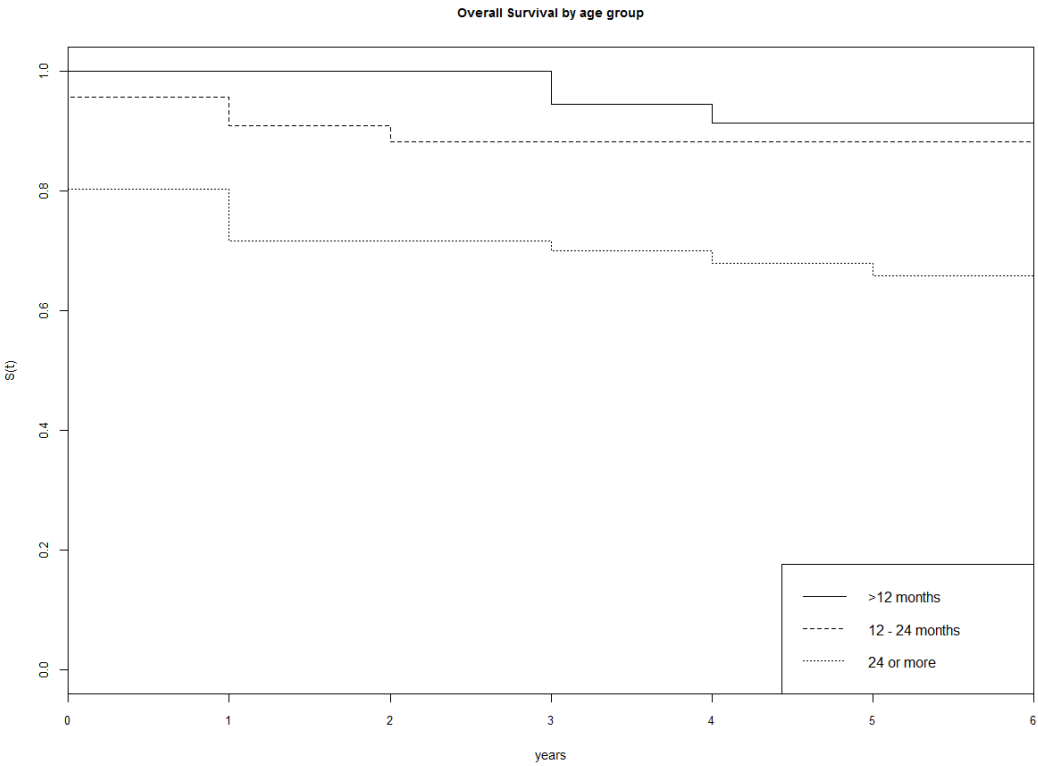


Gráfico 2 - Curva de sobrevida de Kaplan Meier por sexo (masculino/feminino)



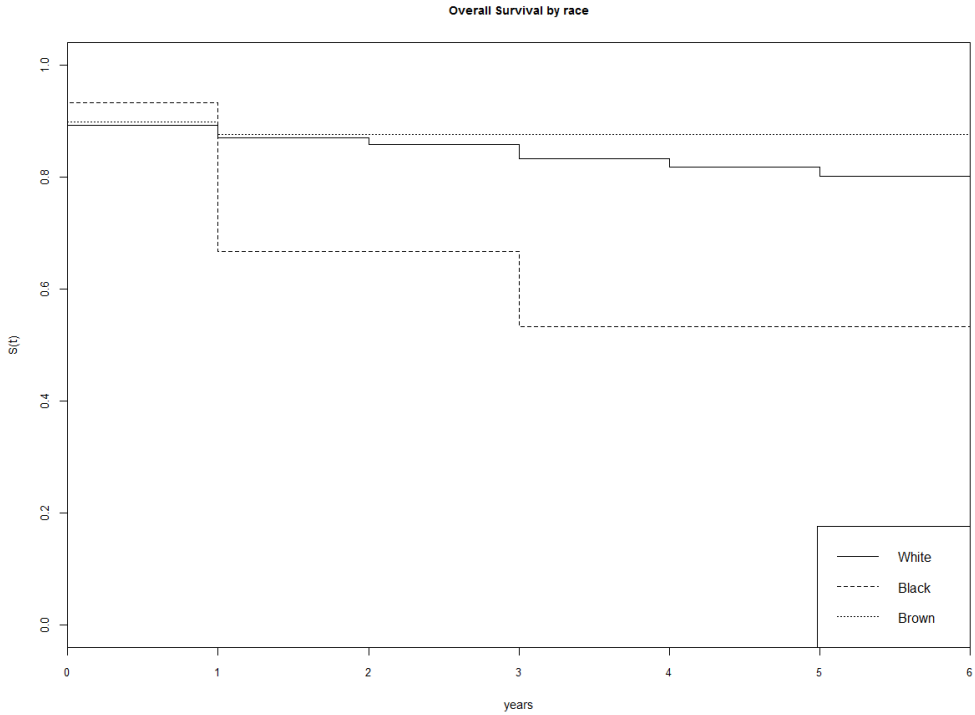
Log-rank $p = 0.329$

Gráfico 3 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por faixa etária (< 12 meses/de 12 a 24 meses/ > 24 meses)



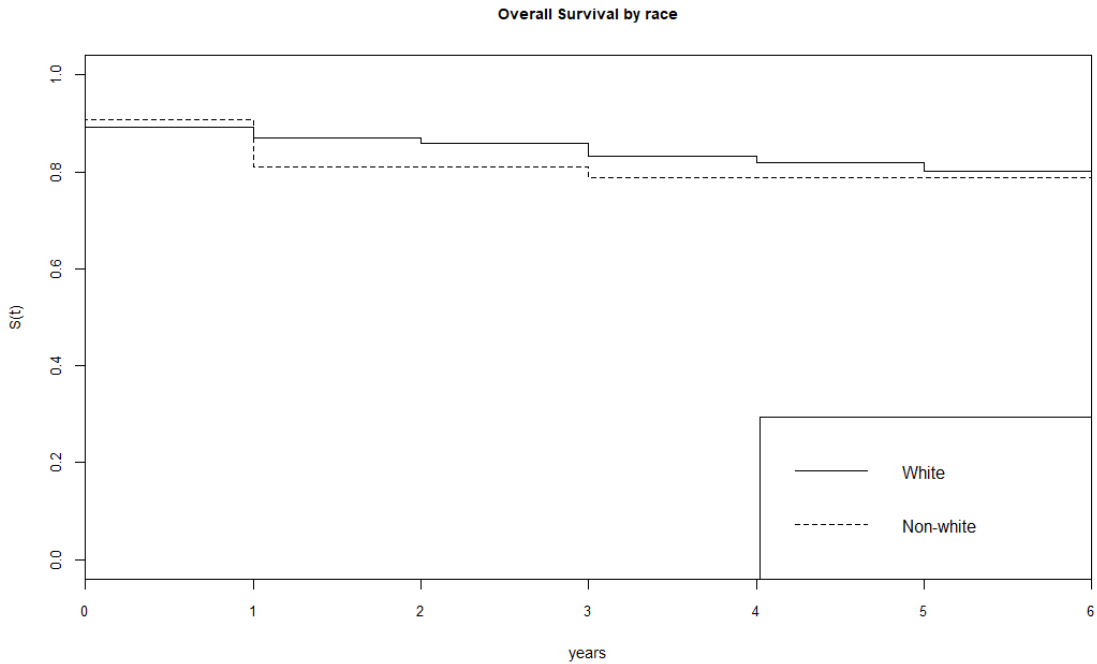
Log-rank $p=0.000843$

Gráfico 4 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por raça (Brancos/Pardos/Negros)



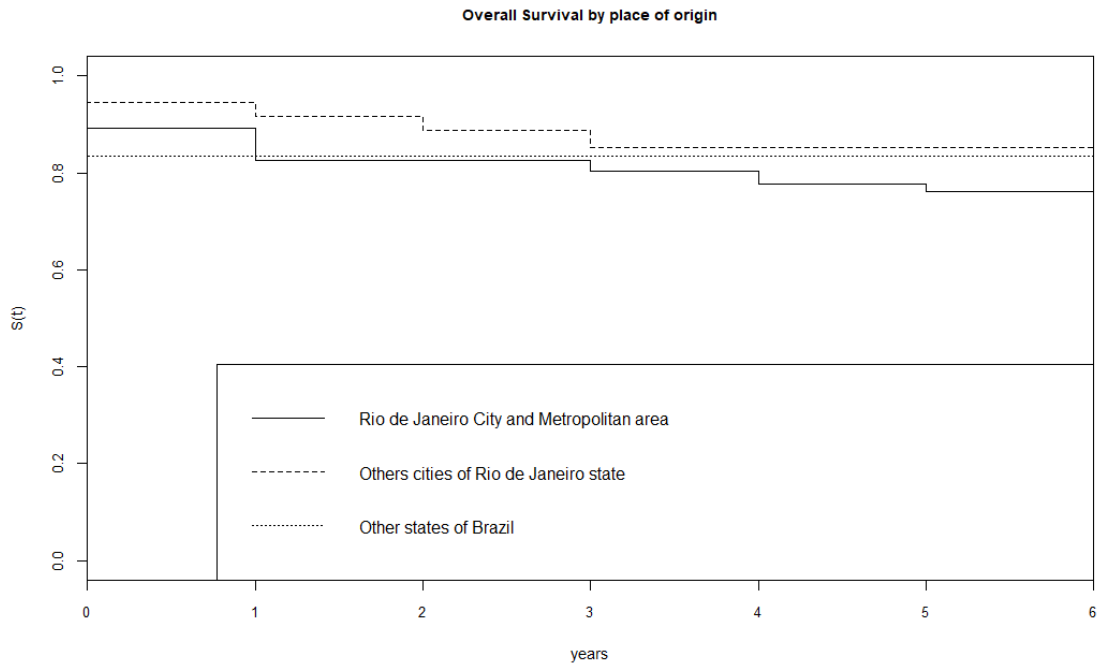
Log-rank $p=0.0138$

Gráfico 5 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por raça (Brancos/Não Brancos)



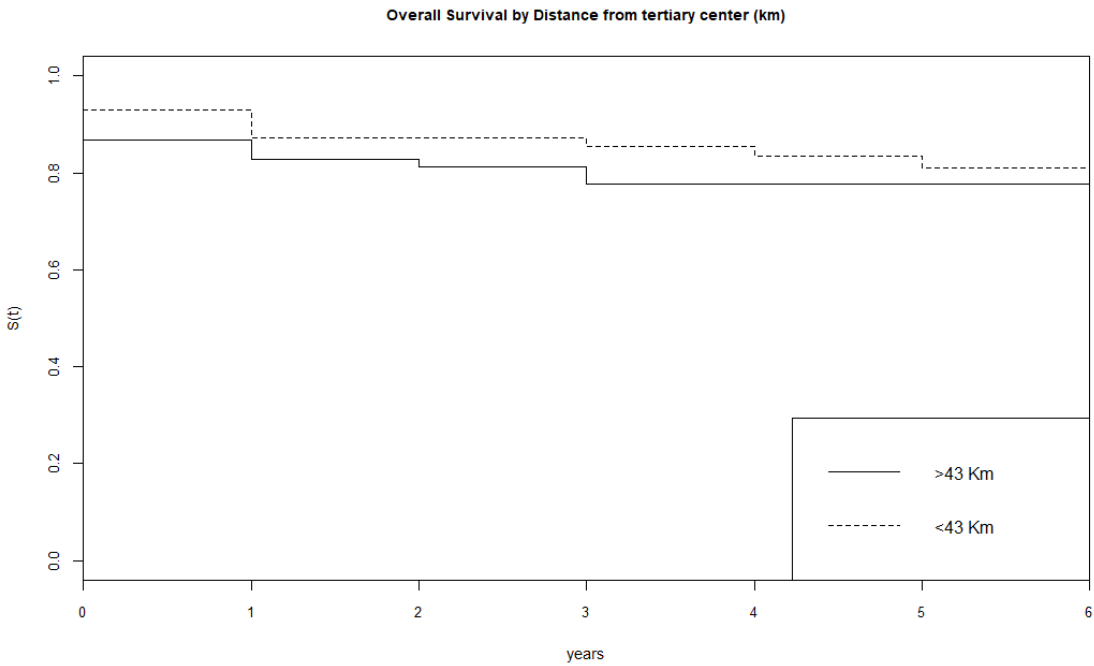
Log-rank $p=0.704$

Gráfico 6 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por local de origem do paciente (Rio de Janeiro e Região Metropolitana/ Outras cidades do estado/ Outros estados do Brasil)



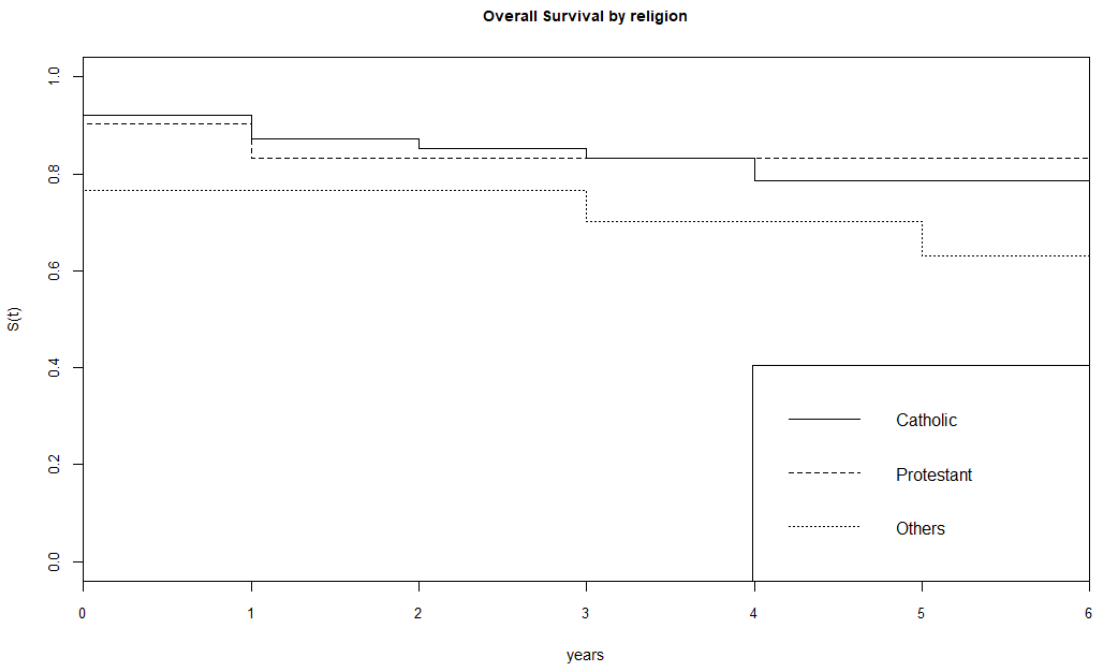
Log-rank $p=0.547$

Gráfico 7 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por distância média entre domicílio e o INCA (<43Km/> 43 Km)



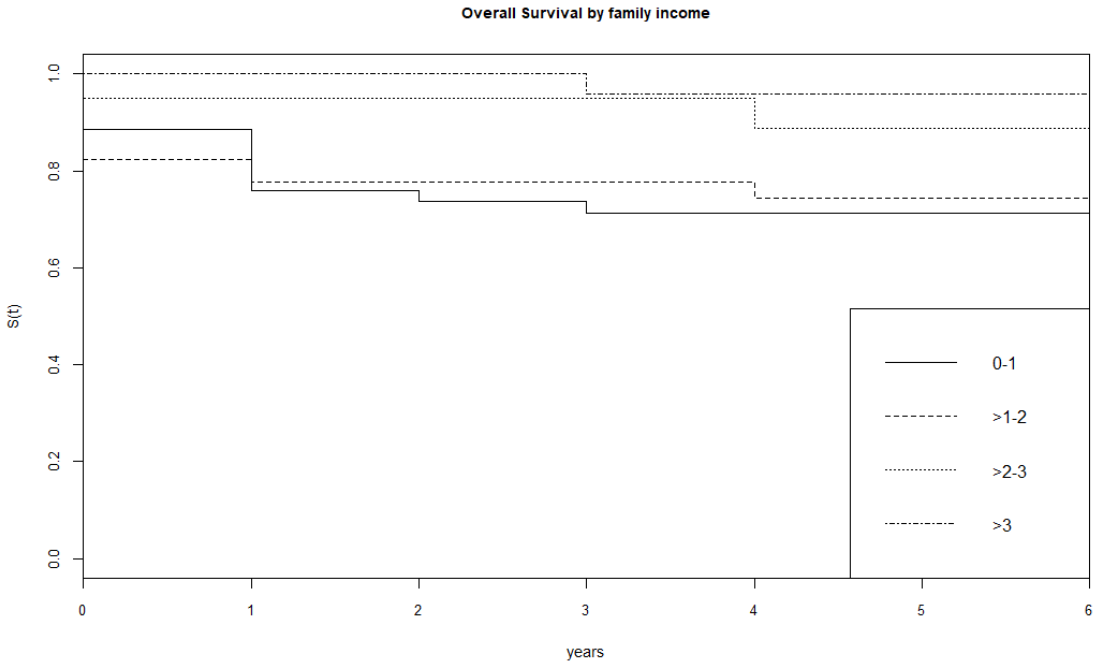
Log-rank $p=0.462$

Gráfico 8 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por religião (Católicos/protestantes/outros)



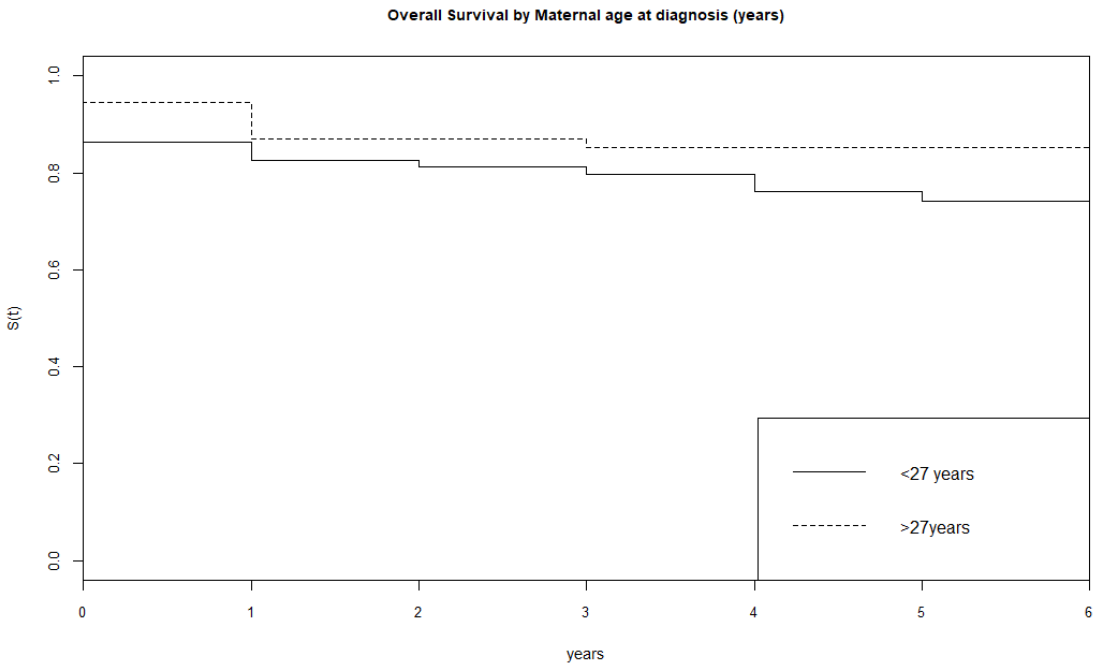
Log-rank $p=0.252$

Gráfico 9 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por renda familiar em números de salários mínimos (0-1/ >1-2/ >2-3/ > 3)



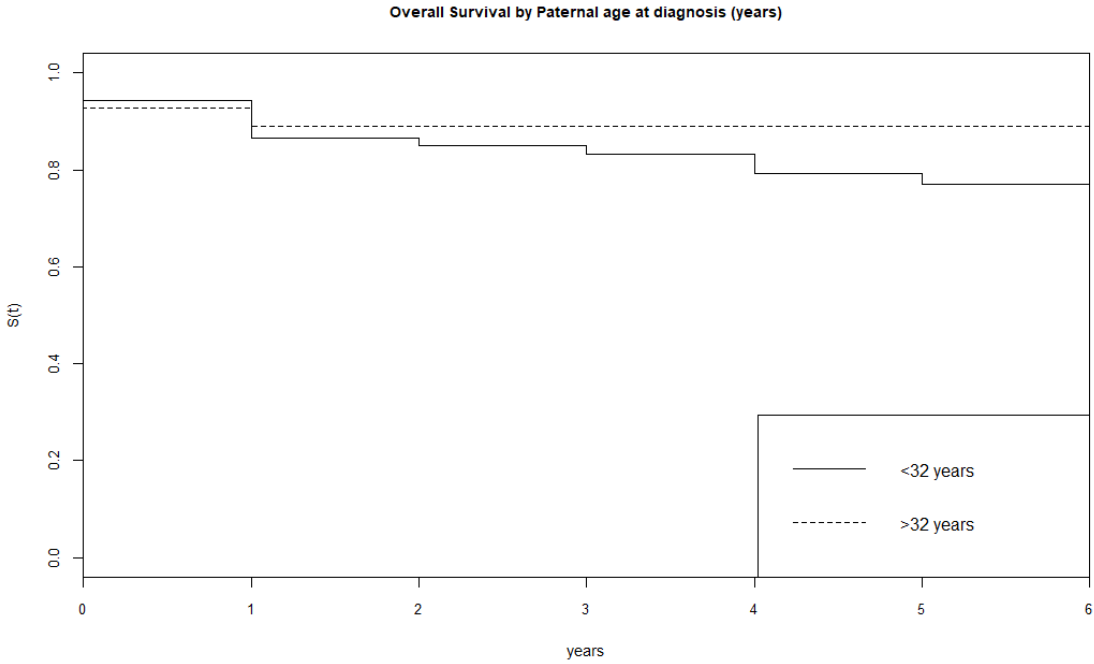
Log-rank $p=0.0322$

Gráfico 10 - Curva de Kaplan-Meier por idade materna ao diagnóstico (<27 anos/ >27 anos)



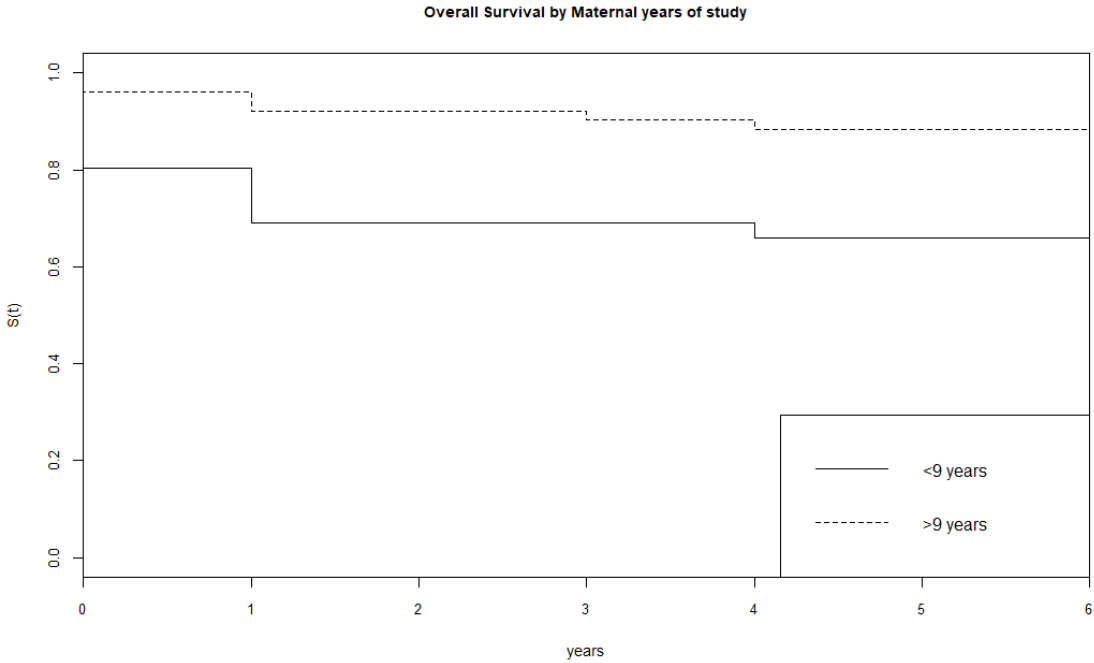
Log-rank $p=0.139$

Gráfico 11 - Curva de Kaplan-Meier por idade paterna ao diagnóstico (<27 anos/> 27a nos)



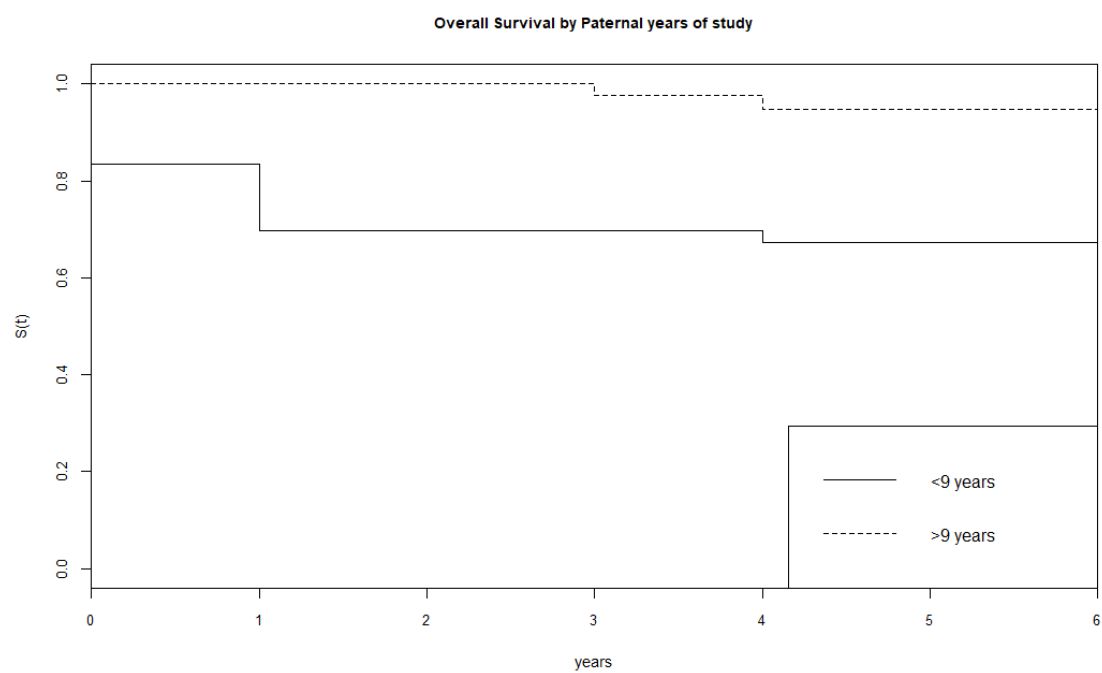
Log-rank $p=0.198$

Gráfico 12 - Curva de Kaplan-Meier por escolaridade materna em anos de estudo



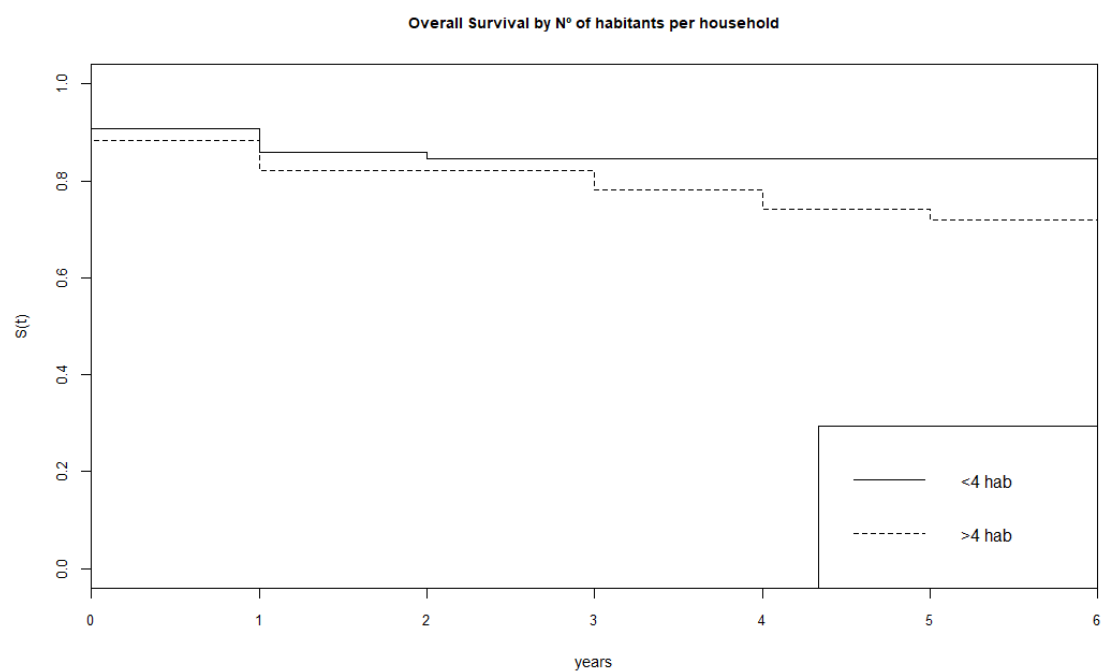
Log-rank $p=0.00171$

Gráfico 13 - Curva de Kaplan-Meier por escolaridade paterna em anos de estudo



Log-rank $p=0.000137$

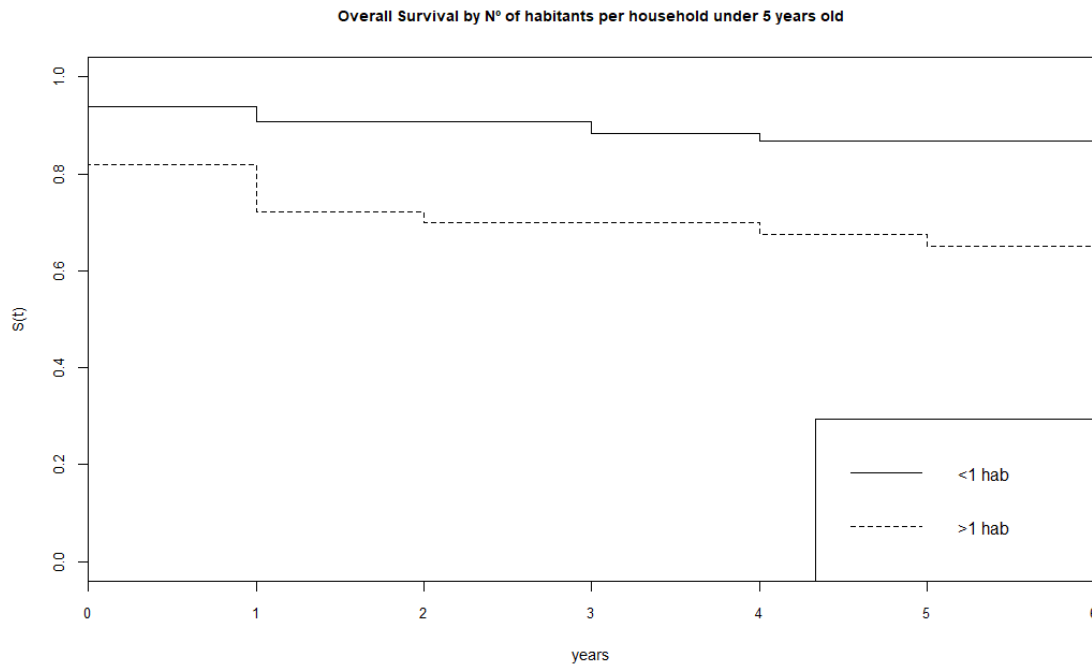
Gráfico 14 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por número de habitantes por domicílio



Log-rank $p=0.136$

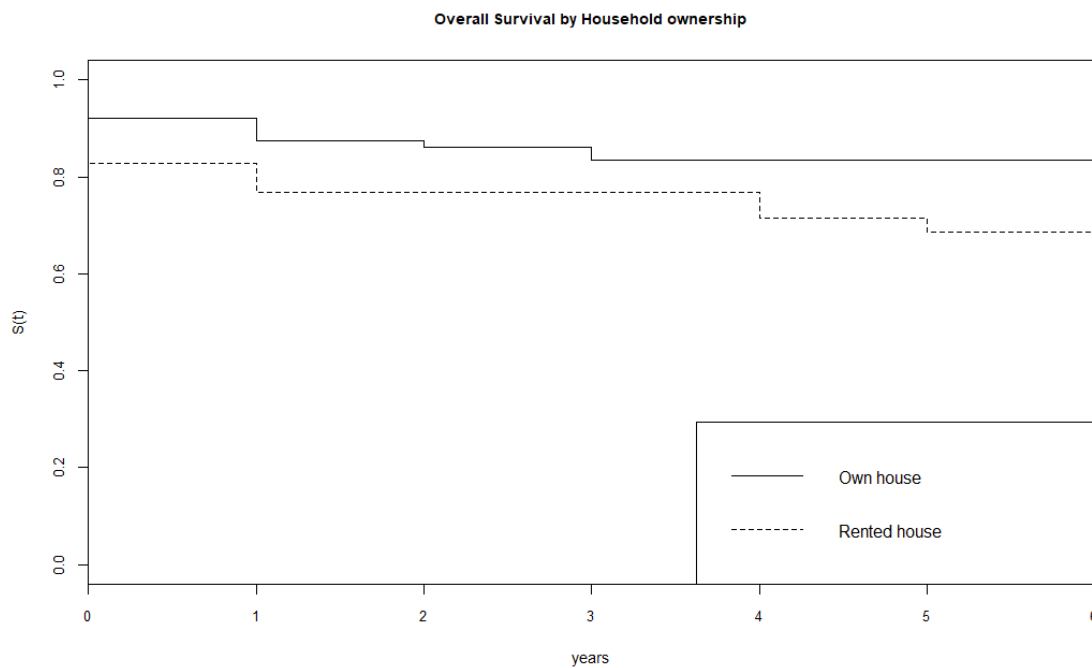
Gráfico 15 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por número de crianças menores de 5 anos por domicílio

]



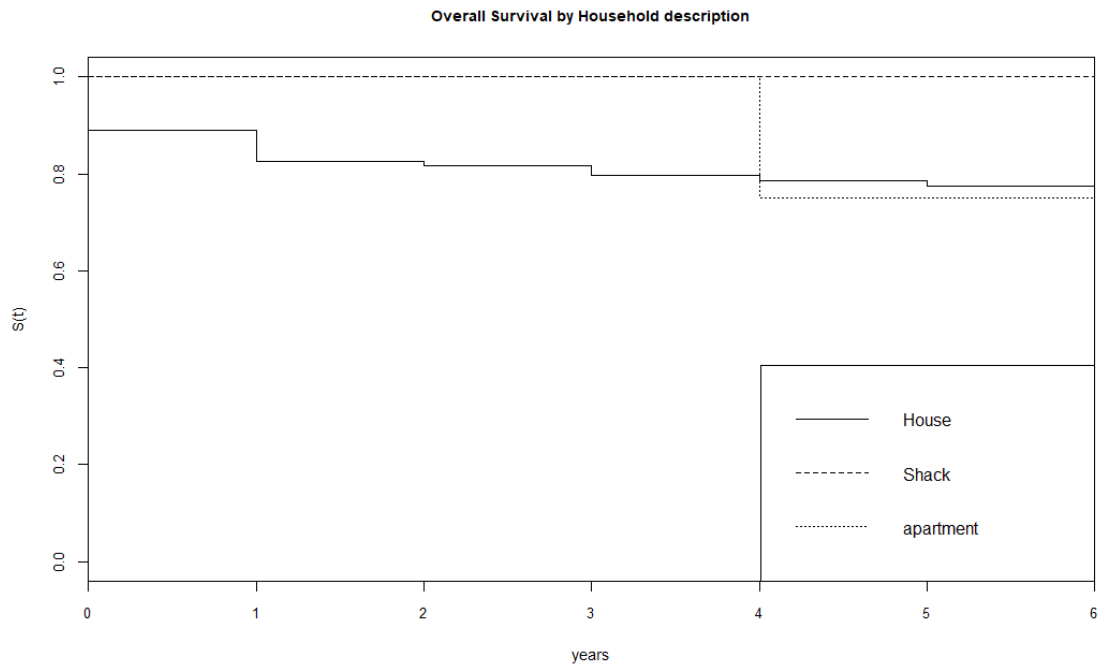
Log-rank $p=0.00171$

Gráfico 16 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por situação de propriedade do domicílio (casa própria/ casa alugada)



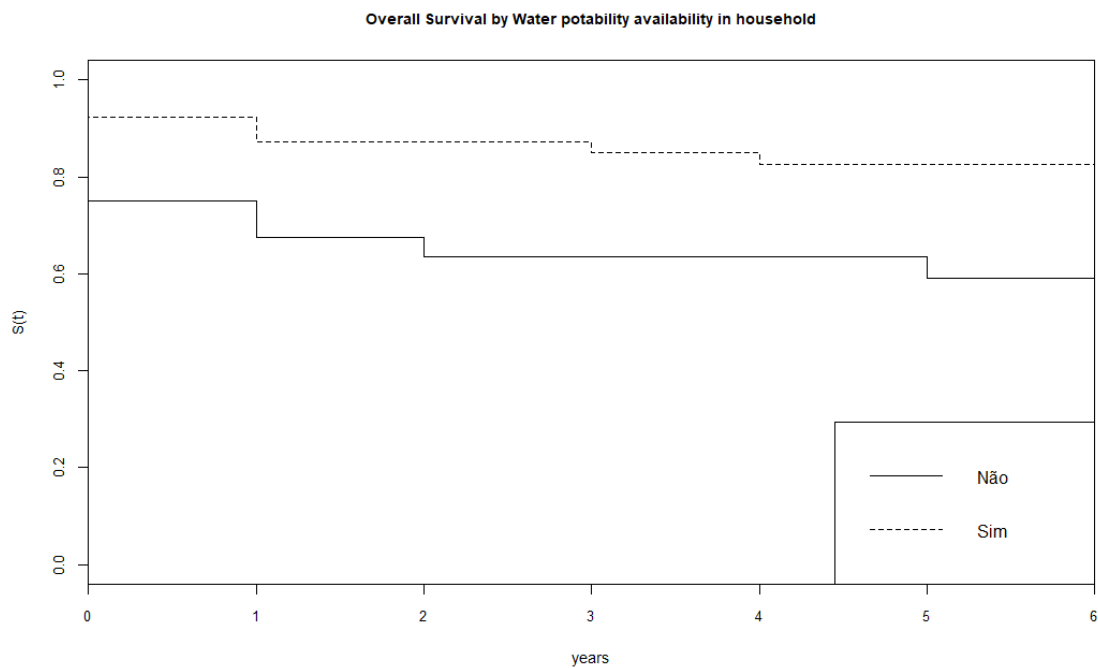
Log-rank $p=0.064$

Gráfico 17 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por característica do domicílio (casa/barraco/apartamento)



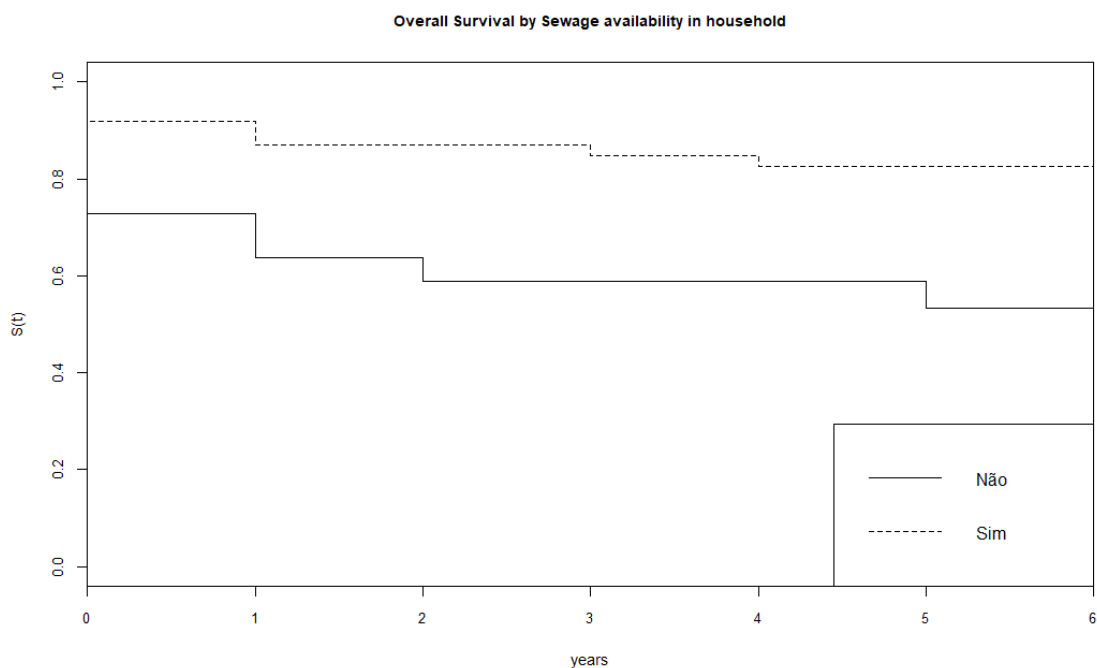
Log-rank $p=0.432$

Gráfico 18 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com disponibilidade de água potável no domicílio



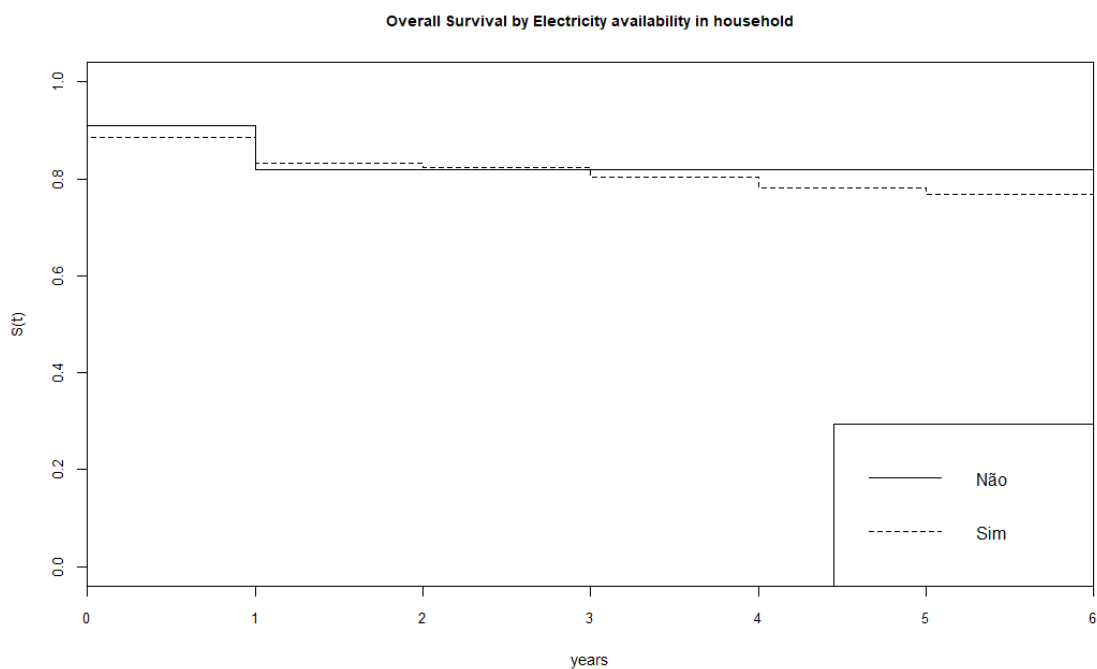
Log-rank $p=0.00488$

Gráfico 19 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com a disponibilidade de sistema de esgoto no domicílio



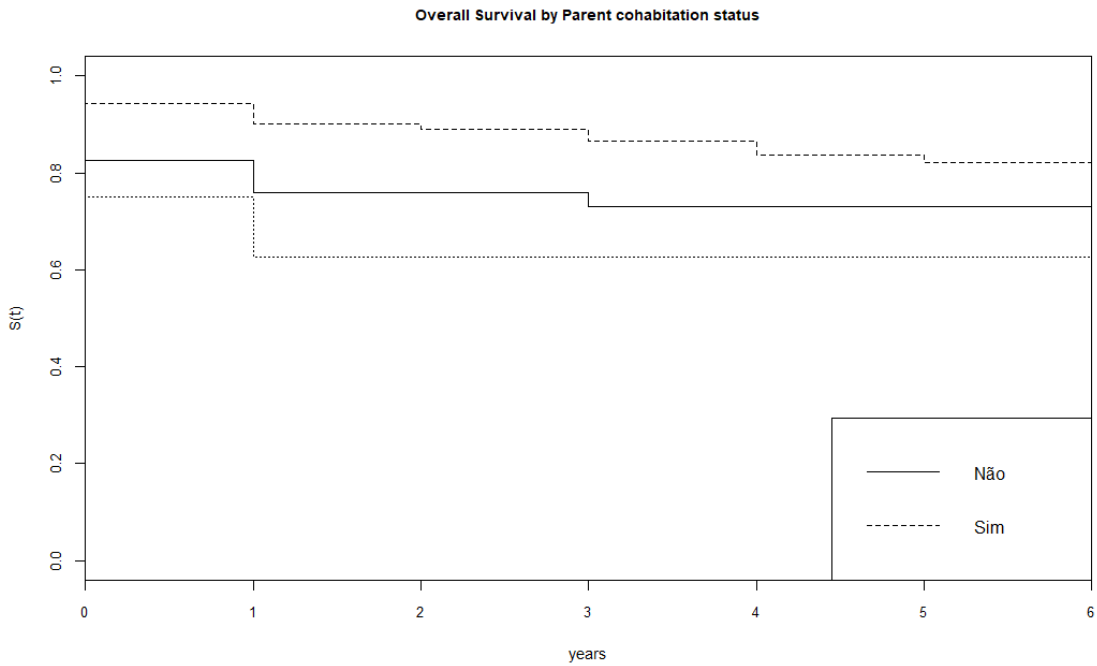
Log-rank $p=0.00145$

Gráfico 20 - Curva de sobrevida de acordo com a presença de rede elétrica no domicílio



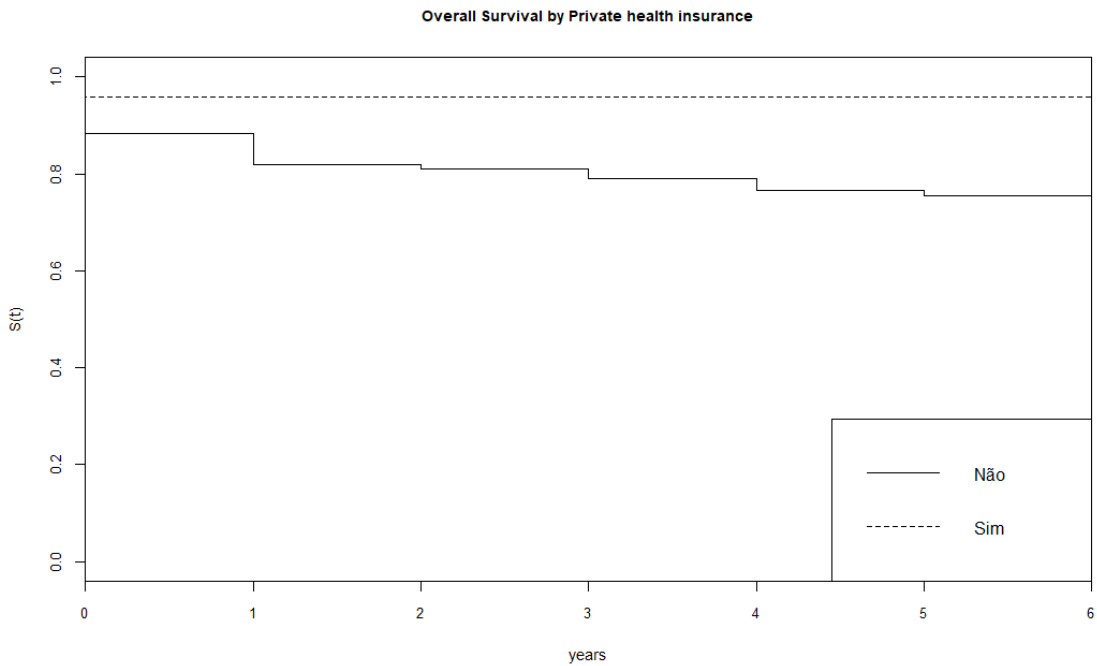
Log-rank $p=0.76$

Gráfico 21 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com situação de coabitação dos pais



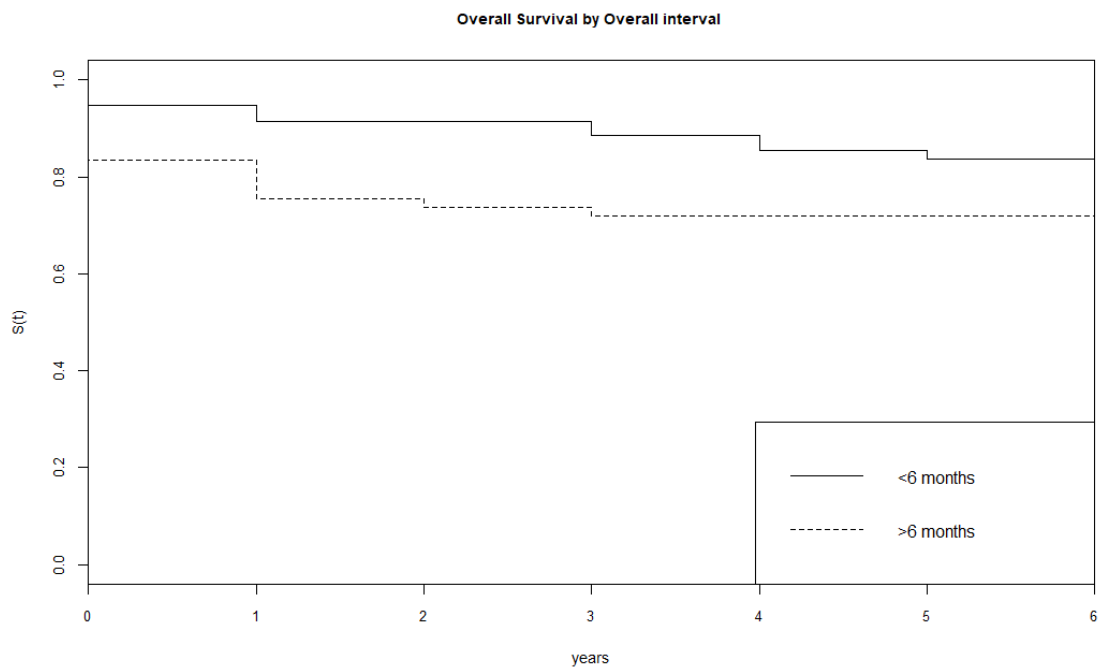
Log-rank $p=0.123$

Gráfico 22 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com seguro de saúde privado



Log-rank $p=0.0419$

Gráfico 23 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com Tempo para diagnóstico (< 6 meses/> 6 meses)



Log-rank $p=0.0287$

5. DISCUSSÃO

A literatura médica mostra que o acesso à saúde ainda é um problema multifatorial nos países em desenvolvimento. Diversos fatores, como a pobreza, o analfabetismo, o abandono do tratamento e a distância dos grandes centros com unidades oncológicas capazes, contribuem para o atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de uma forma geral.

O retinoblastoma apesar da sua baixa incidência, faz parte das doenças infantis que são alvo de programas de rastreio, pois tem consequências evitáveis se diagnosticadas precocemente. O retinoblastoma é rastreado através do Teste do Reflexo Vermelho que de acordo com o Ministério da Saúde deve ser realizado em todas as consultas de puericultura. O rastreio é necessário pois no retinoblastoma, a relação entre o diagnóstico precoce e prognóstico já foi amplamente estabelecida pela literatura médica; quanto mais precoce o diagnóstico, maiores são as chances de preservação da vida, do globo ocular e consequentemente da visão.

A maioria dos estudos que estabeleceram a relação entre diagnóstico precoce e o prognóstico do retinoblastoma são estudos retrospectivos com dados oriundos de apenas um centro de tratamento. A revisão sistemática, realizada para comparar dados de tempo diagnóstico de diversos centros da América Latina permitiu uma análise multicêntrica dentro desta região. Também permitiu a constatação da heterogeneidade das metodologias dos diversos estudos, o que torna difícil as comparações e aponta para a necessidade de padronizar a forma de quantificar os estudos de tempo diagnóstico.

As disparidades nos resultados obtidos nos países de alta renda quando comparados aos países de baixa e média renda são parcialmente atribuídas a diferença na rapidez do diagnóstico do retinoblastoma, além dos aspectos inerentes a qualidade e acesso ao sistema de saúde. No entanto, existem poucos estudos que estabeleçam a nível individual como foi realizado nesta pesquisa, quais os fatores socioeconômicos que mais influenciam o prognóstico.

Os estudos de fatores socioeconômicos são frequentemente realizados através de índices, como por exemplo o IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) do país ou da região de domicílio da criança. Porém, em países com alto nível de desigualdade como o Brasil, onde dentro de um mesmo bairro ou região há disparidades consideráveis entre os domicílios, essa metodologia poderia gerar resultados imprecisos. O uso de dados coletados

individualmente de forma padronizada, torna a pesquisa menos propensa a vieses nesse sentido.

A literatura ainda não estabeleceu de forma definitiva quais e como devem ser definidos os dados socioeconômicos importantes na caracterização do status socioeconômico de cada paciente. Logo, estudos onde uma vasta quantidade de variáveis socioeconômicas pôde ser testada de forma exploratória, são essenciais para determinar quais os fatores mais importantes e com maior influência nos desfechos.

A pesquisa de revisão de prontuários do doutorado, gerou um banco de dados com aproximadamente 130 variáveis englobando os aspectos sociodemográficos, clínicos, radiológicos e terapêuticos de cada paciente. A construção do artigo “*Socioeconomic status and retinoblastoma survival: experience of a tertiary cancer center in Brazil* (Publicado em 22/10/20 na revista *Pediatric Blood and Cancer*, classificada com A2 no Webqualis)” usou e analisou aproximadamente metade dessas variáveis. A maioria dos aspectos clínicos, terapêuticos e radiológicos ainda não foram completamente explorados e foram apresentados somente de forma descritiva. Há material suficiente para novas análises focando em outras características do RB.

Vale ressaltar que todos os pacientes foram reestadiados durante a revisão de prontuários sob a luz da Classificação TNM 8 (125) publicada pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) em 2018. o re-estadiamento que foi realizado em conjunto por mim e pela oncologista pediátrica Dra. Nathalia Grigorovski. Realizamos a reclassificação de todos os pacientes através de uma leitura conjunta dos prontuários, pois essa classificação abrange aspectos oftalmológicos e oncológicos necessitando, portanto, da visão de ambas as especialidades. Essa classificação é mais moderna e abrangente e pela primeira vez foi incluído o fator hereditariedade na classificação de um tumor. Utiliza-la como desfecho para novos estudos, pode gerar resultados interessantes e comparáveis com estudos da literatura atual. A uniformização do estadiamento permite comparações mais fidedignas e alinhamento com estudos internacionais.

Uma outra faceta dos dados que pode gerar análises adicionais é a descrição completa do primeiro exame oftalmológico realizado na chegada ao INCA. A grande maioria dos estudos de RB descreve os primeiros sinais da doença de acordo com os relatos dos responsáveis. No entanto, o atraso do diagnóstico faz com que a doença evolua e os sinais e sintomas observados na percepção não sejam os mesmos daqueles observados pelo oftalmologista no momento da matrícula. Os dados coletados vão permitir fazer uma análise desta evolução dos sinais e sintomas e poderão possivelmente gerar informações sobre a

história natural da doença e suas especificidades. Além disso, as características radiológicas dos exames de imagem realizados no início do tratamento, também poderão ser utilizados e analisados em estudos posteriores.

CONCLUSÃO

A revisão sistemática sobre o tempo para diagnóstico e idade ao diagnóstico na América Latina mostrou que os tempos ainda são prolongados em toda a região. O retinoblastoma é uma doença rara, mas os sinais iniciais, principalmente a leucocoria, é um sinal bastante característico e bem pouco frequente na prática diária, o que poderia agilizar o diagnóstico se houvesse uma maior suspeição por parte dos profissionais de saúde. Os atrasos provocam piora no prognóstico visual, na preservação do globo ocular e também vital das crianças acometidas. Outro ponto importante da revisão foi mostrar que estudos brasileiros de 20 anos atrás mostravam o tempo para diagnóstico semelhante ao de estudos mais recentes, publicados nos últimos 5 anos. Parece que não houve uma melhora significativa nesse quesito no Brasil. Além disso, a revisão mostrou também que os estudos que investigam tempo para diagnóstico e trajetória pré-diagnóstica não tem uma metodologia uniformizada o que dificulta comparações. Há uma necessidade de padronizar os marcos do tempo e a forma de aferição conforme protocolos já estabelecidos em encontros de especialistas como o Aarhus Statement.

O estudo de revisão de prontuários abrangeu uma população de 160 pacientes diagnosticados com retinoblastoma entre os anos 2000 e 2016, cujo tratamento foi realizado exclusivamente no Instituto Nacional de Cancer (INCA). O processo de leitura de todos os prontuários foi bastante enriquecedor e permitiu um conhecimento mais aprofundado da doença, das particularidades de cada caso e também um entendimento sobre a evolução terapêutica ao longo dos anos incluídos. Porém, a leitura dos prontuários também evidenciou algumas precariedades do prontuário físico. A organização das informações, assim como o próprio conteúdo não é uniformizado. A escrita manual muitas vezes é ilegível e pode ocasionar perda de dados ou informações equivocadas. Durante o período do estudo, houve uma transição para prontuários eletrônicos. Apesar da pesquisadora ter explorado os prontuários físicos e eletrônicos, a duplicidade de fontes também é uma fonte possível de equívocos.

Os objetivos deste estudo visavam a descrição dos fatores socioeconômicos e sua associação com a sobrevida dos pacientes com RB. Há desigualdade na sobrevida quando observada dentro da instituição. E foram vários os fatores socioeconômicos que se mostraram significativos na associação com a sobrevida. No modelo multivariado final, a idade paterna,

o número de crianças menores de 5 anos no domicílio, o abandono ou recusa do tratamento e o estadiamento da doença se mostraram significativos em relação a sobrevida do RB.

Os resultados deste estudo trazem informações essenciais para o acompanhamento das crianças acometidas, possibilitando criar mecanismos que aumentem a vigilância durante o tratamento sobretudo para diminuir o abandono e recusa ao tratamento. Quanto aquelas com condições socioeconômicas desfavoráveis, as instituições de tratamento também podem criar mecanismos para diminuir a desigualdade, sobretudo através de medidas sociais e inserção nos auxílios governamentais já vigentes.

REFERÊNCIAS

1. Brown ML, Goldie SJ, Draisma G, Harford J, Lipscomb J. Health Service Interventions for Cancer Control in Developing Countries. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., organizadores. Disease Control Priorities in Developing Countries [Internet]. 2nd ed Washington (DC): World Bank; 2006 [citado 24 de novembro de 2019]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11756/>
2. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Current opinion in pediatrics*. 2013;25(1):3–15.
3. Howard SC, Marinoni M, Castillo L, Bonilla M, Tognoni G, Luna-Fineman S, et al. Improving outcomes for children with cancer in low-income countries in Latin America: A report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)-Part I. *Pediatr Blood Cancer*. 1º de março de 2007;48(3):364–9.
4. Little J. Epidemiology of childhood cancer. IARC scientific publications. 1999;
5. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1579–89.
6. Santos M de O. Incidência, Mortalidade e Morbidade Hospitalar por Câncer em Crianças, Adolescentes e Adultos Jovens no Brasil: Informações dos Registros de Câncer e do Sistema de Mortalidade. *Rev Brasileira De Cancerologia*. 15 de fevereiro de 2019;64(3):439–40.
7. Howlader N, Mariotto AB, Woloshin S, Schwartz LM. Providing clinicians and patients with actual prognosis: cancer in the context of competing causes of death. *J Natl Cancer Inst Monographs*. novembro de 2014;2014(49):255–64.
8. Stiller C, Parkin D. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *British medical bulletin*. 1996;52(4):682–703.
9. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining Childhood and Adolescent Cancer Mortality. *Cancer*. 15 de agosto de 2014;120(16):2497–506.
10. Hudson MM, Link MP, Simone JV. Milestones in the curability of pediatric cancers. *J Clin Oncol*. 10 de agosto de 2014;32(23):2391–7.
11. Sullivan R, Kowalczyk JR, Agarwal B, Ladenstein R, Fitzgerald E, Barr R, et al. New policies to address the global burden of childhood cancers. *Lancet Oncol*. março de 2013;14(3):e125-135.
12. Kellie SJ, Howard SC. Global child health priorities: What role for paediatric oncologists? *European Journal of Cancer*. novembro de 2008;44(16):2388–2396.
13. PAHO. Exclusion in health in Latin America and the Caribbean. [Internet]. [citado 11 de julho de 2017]. Disponível em:

http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Extension-Exclusion_Health_Latin_America_Caribbean.pdf

14. Steuber P, Nesbit M. Diagnosis and evaluation of the child with cancer: Clinical assessment and differential diagnosis. Principles and Practice of Pediatric Oncology New York, NY, Lippincott-Raven. 1997;129–140.
15. Norman P, Gregory I, Dorling D, Baker A. Geographical trends in infant mortality: England and Wales, 1970-2006. Health Statistics Quarterly. 2008;(40):18.
16. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
17. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. Lancet Oncol. junho de 2017;18(6):719–31.
18. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. CA: a cancer journal for clinicians. 1990;40(6):355–367.
19. WHO | Global Initiative for Childhood Cancer [Internet]. WHO. [citado 24 de novembro de 2019]. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/childhood-cancer/en/>
20. Burton A. The UICC My Child Matters initiative awards: combating cancer in children in the developing world. Elsevier; 2006.
21. Unidos pela Cura [Internet]. Instituto Desiderata. [citado 24 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://desiderata.org.br/projetos/unidos-pela-cura/>
22. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 [Internet]. [citado 5 de janeiro de 2020]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>
23. Dunphy EB. THE STORY OF RETINOBLASTOMA. THE XX EDWARD JACKSON MEMORIAL LECTURE. Am J Ophthalmol. outubro de 1964;58:539–52.
24. Albert DM. Historic review of retinoblastoma. Ophthalmology. junho de 1987;94(6):654–62.
25. Wardrop J. Observations on Fungus Hæmatodes Or Soft Cancer: In Several of the Most Important Organs of the Human Body: Containing Also a Comparative View of the Structure of Fungus Hæmatodes and Cancer. With Cases and Dissections. G. Ramsay; 1809. 252 p.
26. Bonnet, A. Cancer melanique de l’oeil: structure du cancer: disposition de ses vaisseaux. Bulletin De La Societe Anatomique de Paris. 21^o ed 1846;73,76.
27. Ferral, JM. Fungoid tumor of the orbit: operation. Dublin Med Press. 1841;281.
28. Hilgartner H. Report of a case of double glioma treated with x-ray. Texas Med J. 1903;18:322.

29. Verhoeff F. Glioma retinae treated by X-rays, with apparent destruction of the tumor and preservation of normal vision. Transactions of the American Ophthalmological Society. 1921;19:209.
30. Kupfer C. Retinoblastoma treated with intravenous nitrogen mustard. American journal of ophthalmology. 1953;36(12):1721–1723.
31. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro K de CB, Erwenne CM, Novaes P, Arias V, et al. Evolução da terapêutica do retinoblastoma. Arq Bras Oftalmol. 2003;66(4):401–8.
32. Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. Investigative ophthalmology & visual science. 2005;46(8):2684–2691.
33. Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(14):1121–1128.
34. Byrne J, Fears TR, Whitney C, Parry DM. Survival after retinoblastoma: long-term consequences and family history of cancer. Medical and pediatric oncology. 1995;24(3):160–165.
35. Lerche W. Merkwürdige Entartung des linken Augapfels bei alien (3) männlichen kindern einer Familie. Vermischte Abhandlungen aus dem. 1821;1:188–196.
36. De Gouvea H. L'hérédité des gliomes de la rétine. Ann d'Occul. 1910;143:32–5.
37. Knudson A. Retinoblastoma: teacher of cancer biology and medicine. PLoS Med. outubro de 2005;2(10):e349.
38. Monteiro A, Waizbort R. The accidental cancer geneticist: Hilário de Gouvêa and hereditary retinoblastoma. Cancer biology & therapy. 1º de junho de 2007;6:811–3.
39. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975–2004. British Journal of Ophthalmology. 2009;93(1):21–23.
40. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. British Journal of Ophthalmology. 2009;93(9):1129–1131.
41. Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2007;1(4):431.
42. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, Cobrinik D, Kivelä TT, Lohmann D, et al. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. “Alive, with good vision and no comorbidity”. Progress in Retinal and Eye Research [Internet]. 5 de junho de 2019 [citado 13 de agosto de 2019]; Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946218300739>

43. Seregard S, Lundell G, Svedberg H, Kivelä T. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1228–1232.
44. Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Blaney SM, Helman LJ. Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA.; 2006.
45. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, Grons Dahl P, White A, Chan HS, et al. Retinoblastoma. *The Lancet*. 2012;379(9824):1436–1446.
46. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, Vora RA, Lee TC, Hochberg HM, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*. 2003;112(6):1248–1255.
47. Ribeiro K de CB, Antoneli CBG. Trends in eye cancer mortality among children in Brazil, 1980–2002. *Pediatric blood & cancer*. 2007;48(3):296–305.
48. Ministério da Saúde. Câncer no Brasil: dados dos Registros de Câncer de base populacional volume III, Rio de Janeiro INCA. 2003.
49. Magrath I, Shad A, Epelman S, De Camargo D, Petrilli A, El Mawla N, et al. Pediatric oncology in countries with limited resources. Principles and practice of pediatric oncology Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997;1395–1419.
50. Lanier AP, Bender TR, Blot WJ, Fraumeni JF, Hurlburt WB. Cancer incidence in Alaska natives. *International Journal of Cancer*. 1976;18(4):409–412.
51. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *International Journal of Cancer*. 1º de fevereiro de 2010;126(3):715–20.
52. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Ortega-Alvárez MC, et al. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC cancer*. 2007;7(1):68.
53. Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatr Clin North Am*. fevereiro de 2015;62(1):201–23.
54. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW. Presenting signs of retinoblastoma. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(3):505–508.
55. Kim U, Rathi G, Chowdhary G, Srinavasan KG, Shanthi R, Krishna RSP. Accuracy of preoperative imaging in predicting optic nerve invasion in retinoblastoma: A retrospective study. *Indian J Ophthalmol*. dezembro de 2019;67(12):2019–22.
56. de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, Castelijns JA, Kivelä T, Moll AC. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *The lancet oncology*. 2014;15(10):1157–1167.
57. Davila JR, Mruthyunjaya P. Updates in imaging in ocular oncology. *F1000Res*. 2019;8.

58. 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 ophthalmology*. 2013;131(9):1127–1134.
59. Chantada G, Doz F, Antoneli CBG, Grundy R, Stannard FFC, Dunkel IJ, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatric Blood & Cancer*. 1º de novembro de 2006;47(6):801–5.
60. Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, de Davila MTG, Rodríguez-Galindo C, et al. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. agosto de 2009;133(8):1199–202.
61. Chantada GL, Doz F, Orjuela M, Qaddoumi I, Sitorus RS, Kepak T, et al. World disparities in risk definition and management of retinoblastoma: a report from the International Retinoblastoma Staging Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. março de 2008;50(3):692–4.
62. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, Ma Z, Furmanchuk A, Antoneli CBG, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol*. 11 de janeiro de 2010;94(11):1432–6.
63. Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, Urrutia L, Schwartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child*. 2 de janeiro de 1999;80(2):171–4.
64. Chang C-Y, Chiou T-J, Hwang B, Bai L-Y, Hsu W-M, Hsieh Y-L. Retinoblastoma in Taiwan: survival rate and prognostic factors. *Jpn J Ophthalmol*. junho de 2006;50(3):242–9.
65. Chantada GL, Qaddoumi I, Canturk S, Khetan V, Ma Z, Kimani K, et al. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatric Blood & Cancer*. março de 2011;56(3):341–348.
66. Dean M, Bendfeldt G, Lou H, Giron V, Garrido C, Valverde P, et al. Increased incidence and disparity of diagnosis of retinoblastoma patients in Guatemala. *Cancer Lett*. 28 de agosto de 2014;351(1):59–63.
67. DerKinderen DJ, Kotev JW, Van Romunde LK, Nagelkerke NJ, Tan KE, Beemer FA, et al. Early diagnosis of bilateral retinoblastoma reduces death and blindness. *Int J Cancer*. 15 de julho de 1989;44(1):35–9.
68. Goolam S, Kana H, Welsh N, Wainwright L, Poole J, Mayet I. A 20-Year Retrospective Review of Retinoblastoma at Two Tertiary Academic Hospitals in Johannesburg, South Africa. *Ocul Oncol Pathol*. abril de 2018;4(3):170–5.
69. Kao L-Y, Su W-W, Lin Y-W. Retinoblastoma in Taiwan: survival and clinical characteristics 1978-2000. *Jpn J Ophthalmol*. outubro de 2002;46(5):577–80.

70. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sansón A, Cerecedo-Díaz F, Sánchez-Félix S, González-Ramella O, et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol*. agosto de 2004;88(8):1074–7.
71. Mattosinho CC de S, Grigorovski N, Lucena E, Ferman S, Soares de Moura ATM, Portes AF. Prediagnostic Intervals in Retinoblastoma: Experience at an Oncology Center in Brazil. *J Glob Oncol*. 12 de outubro de 2016;3(4):323–30.
72. Mattosinho CCDS, Moura ATMS, Oigman G, Ferman SE, Grigorovski N. Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review. *Pediatr Hematol Oncol*. 24 de abril de 2019;1–18.
73. Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatrics and Genetics*. 1º de janeiro de 1989;10(3):179–84.
74. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro K de CB, Chojniak MM, Novaes PER, Arias V, et al. O PAPEL DO PEDIATRA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO RETINOBLASTOMA. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(4):400–2.
75. Schultz K. Why look at retinoblastoma in developing countries as a potentially unique disease. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:373.
76. Rodrigues KE, de Camargo B. DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER INFANTIL: RESPONSABILIDADE DE TODOS. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(1):29–34.
77. Lueder GT. The Effect of Initial Recognition of Abnormalities by Physicians on Outcome of Retinoblastoma. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1º de agosto de 2005;9(4):383–5.
78. Ribeiro AF, Goto MMF, Grindler CM, de Lemos-Marini SHV. *Triagem neonatal e doenças raras*. Thieme Revinter Publicações LTDA; 2019.
79. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed Diagnosis of Retinoblastoma: Analysis of Degree, Cause, and Potential Consequences. *PEDIATRICS*. março de 2002;109(3):e45–e45.
80. Haik B, Siedlecki A, Ellsworth R, Sturgis-Buckhout L. Documented delays in the diagnosis of retinoblastoma. *Annals of ophthalmology*. 1985;17(11):731.
81. Ophthalmology S on. Red Reflex Examination in Infants. *Pediatrics*. 1º de maio de 2002;109(5):980–1.
82. Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância: detecção e intervenção precoce para prevenção de deficiências. :42.
83. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *British Journal of Ophthalmology*. 1999;83(12):1320–1323.

84. Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H, Heney D. Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *The Lancet*. 2001;357(9257):670–674.
85. Muen W, Hindocha M, Reddy M. The role of education in the promotion of red reflex assessments. *JRSM Short Reports*. outubro de 2010;1(5):46–46.
86. Joish VN, Malone DC, Miller JM. A cost-benefit analysis of vision screening methods for preschoolers and school-age children. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1º de agosto de 2003;7(4):283–90.
87. Canzano JC, Handa JT. Utility of pupillary dilation for detecting leukocoria in patients with retinoblastoma. *Pediatrics*. 1999;104(4):e44–e44.
88. Metz TH, Nelson LB, Shields CL, others. Pupillary dilation by pediatricians. *Pediatrics*. 1999;104(4):958–960.
89. Sindel BD, Baker MD, Maisels MJ, Weinstein J. A comparison of the pupillary and cardiovascular effects of various mydriatic agents in preterm infants. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 1986;23(6):273–276.
90. Pediatrics AAO, Ophthalmology S on, Strabismus AA for POA, Ophthalmology AAO, Orthoptists AA of C. Red Reflex Examination in Neonates, Infants, and Children. *Pediatrics*. 1º de dezembro de 2008;122(6):1401–4.
91. Lei Numerada - 12637 de 14/05/2012 [Internet]. [citado 28 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://legis.senado.leg.br/norma/589560>
92. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro K de CB, Chojniak MMM, Novaes PERS, Arias V, et al. [The Pediatrician's ability to recognize the presenting signs and symptoms of retinoblastoma]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). dezembro de 2004;50(4):400–2.
93. Cadernos de Atenção Primária n. 29: rastreamento [Internet]. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://biblioteca.cofen.gov.br/cadernos-de-atencao-primaria-n-29-rastreamento/>
94. Ministério da Saúde [Internet]. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011.html
95. Lei 4582/05 | Lei nº 4582, de 25 de julho de 2005, Governo do Estado do Rio de Janeiro [Internet]. Jusbrasil. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://gov-rj.jusbrasil.com.br/legislacao/88393/lei-4582-05>
96. *CarteiradeServicosdeAtencaoPrimaria.pdf* [Internet]. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/5202308/4139566/Car TeixeiradeServicosdeAtencaoPrimaria.pdf>
97. Campanha [Internet]. Campanha Retinoblastoma. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponível em: http://www.tuccaretinoblastoma.com.br/?page_id=9

98. Dia Mundial da Visão: fotografe o seu filho com flash! [Internet]. SPSP. 2010 [citado 28 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://www.spsp.org.br/2010/10/14/dia-mundial-da-visao-fotografe-o-seu-filho-com-flash/>
99. Epelman S, Epelman C, Erwenne C, Melaragno R, Teixeira LF, Adde M, et al. National Campaign for early diagnosis of retinoblastoma in Brazil. ASCO Meeting Abstracts. 15 de julho de 2004;22(14_suppl):8561.
100. Epelman S. Preserving Vision in Retinoblastoma Through Early Detection and Intervention. *Current Oncology Reports*. abril de 2012;14(2):213–219.
101. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Chantada G, Fu L, Qaddoumi I, Antoneli C, et al. Retinoblastoma: One World, One Vision. *PEDIATRICS*. setembro de 2008;122(3):e763–e770.
102. Wilimas JA, Wilson MW, Haik BG, Barnoya M, Fu L, Castellanos M, et al. Development of retinoblastoma programs in Central America. *Pediatr Blood Cancer*. julho de 2009;53(1):42–6.
103. Kaliki S, Maniar A, Patel A, Palkonda VAR, Mohamed A. Clinical presentation and outcome of retinoblastoma based on age at presentation: a review of 1450 children. *Int Ophthalmol*. 23 de agosto de 2019;
104. Shields C, Fulco E, Arias J, Alarcon C, Pellegrini M, Rishi P, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye*. 2013;27(2):253.
105. Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma. *J Child Neurol*. fevereiro de 2016;31(2):227–36.
106. Reese A, Ellsworth R. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Transactions-American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*. 1963;67:164.
107. Shinohara ET, DeWees T, Perkins SM. Subsequent malignancies and their effect on survival in patients with retinoblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(1):116–119.
108. Linn MA. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmology clinics of North America*. 2005;18(1):41–53.
109. Stannard C, Sauerwein W, Maree G, Lecuona K. Radiotherapy for ocular tumours. *Eye*. 2013;27(2):119.
110. Shields CL, Lally SE, Leahey AM, Jabbour PM, Caywood EH, Schwendeman R, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Current opinion in ophthalmology*. 2014;25(5):374–385.
111. Dunkel IJ, Lee TC, Shi W, Beaverson KL, Novetsky D, Lyden D, et al. A phase II trial of carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2007;49(5):643–648.

112. Gobin YP, Cloughesy TF, Chow KL, Duckwiler GR, Sayre JW, Milanese K, et al. Intraarterial Chemotherapy for Brain Tumors by Using a Spatial Dose Fractionation Algorithm and Pulsatile Delivery 1. *Radiology*. 2001;218(3):724–732.
113. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Francis JH, Brodie SE, Abramson DH. Combined, sequential intravenous and intra-arterial chemotherapy (bridge chemotherapy) for young infants with retinoblastoma. *PloS one*. 2012;7(9):e44322.
114. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *International journal of clinical oncology*. 2004;9(2):69–73.
115. Abramson DH, Marr BP, Brodie SE, Dunkel I, Palioura S, Gobin YP. Ophthalmic Artery Chemosurgery for Less Advanced Intraocular Retinoblastoma: Five Year Review. Claudepierre T, organizador. *PLoS ONE*. abril de 2012;7(4):e34120.
116. Grigorovski N, Lucena E, Mattosinho C, Parareda A, Ferman S, Catalá J, et al. Use of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: results of a survey. *International Journal of Ophthalmology*. 20140815;7(4):726–30.
117. Francis JH, Abramson DH, Gaillard M-C, Marr BP, Beck-Popovic M, Munier FL. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology*. junho de 2015;122(6):1173–9.
118. Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, Kaliki S, Lally SE, Shields JA. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results. *JAMA Ophthalmol*. março de 2014;132(3):319–25.
119. Munier FL, Gaillard M-C, Balmer A, Beck-Popovic M. Intravitreal chemotherapy for vitreous seeding in retinoblastoma: Recent advances and perspectives. *Saudi J Ophthalmol*. julho de 2013;27(3):147–50.
120. Qaddoumi I, Nawaiseh I, Mehryar M, Razzouk B, Haik BG, Kharma S, et al. Team management, twinning, and telemedicine in retinoblastoma: A 3-tier approach implemented in the first eye salvage program in Jordan. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(2):241–244.
121. Andreoli MT, Chau FY, Shapiro MJ, Leiderman YI. Epidemiological trends in 1452 cases of retinoblastoma from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d’Ophtalmologie* [Internet]. 22 de julho de 2017 [citado 22 de novembro de 2017]; Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008418216310493>
122. Bhatia S. Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. junho de 2011;56(6):994–1002.
123. Reese AB, Ellsworth RM. Management of Retinoblastoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1º de abril de 1964;114(2):958–62.
124. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a

population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* março de 2017;67(2):93–9.

125. TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma. *Community Eye Health.* 2018;31(101):34.

APÊNDICE A - Instrumento de Coleta e Dicionário de Variáveis

IDENTIFICAÇÃO E DADOS SOCIAIS			
Q1	Nome	NOME	TEXTO
Q2	Data da coleta	DATA COLETA	DATA
Q3	Matrícula	MATRICULA	CATEGÓRICA
Q4	Data da matrícula	DATA MAT	DATA
Q5	Sexo	SEXO	(1) masculino (2) feminina
Q6	Data de Nascimento	DATA NASC	DATA
Q7	CPF criança	CPF CRIANÇA	CATEGÓRICA
Q8	CPF materno	CPF MATERNO	CATEGÓRICA
Q9	Endereço - Cidade	CIDADE	TEXTO
Q10	Endereço – Estado	ESTADO	TEXTO
Q11	Endereço – Cep	CEP	CATEGÓRICA
Q12	Cor	RAÇA	MULTICATEGÓRICA (1)branca (2) negra (3) pardo (4) amarela (5) indígena
Q13	Religião (1)cat. (2)evangélica (3)judaica (4) agnóstica (5)umbanda (6) t. jeová (7)Outros	RELIGIÃO	MULTICATEGÓRICA (1) cat. (2) evangélica (3) judaica (4) agnóstica (5) umbanda (6) t. jeová
Q14	Escolaridade Materna (1)analfabeto (2)1º grau incompleto (3)1º grau completo (4)2º grau incompleto (5)2º grau completo (6)3º grau incompleto (7) 3º grau completo	ESCOLARIDADE MATERNA	MULTICATEGÓRICA (1) analfabeto (2)1º grau incompleto (3)1º grau completo (4)2º grau incompleto (5)2º grau completo (6)3º grau incompleto (7) 3º grau completo
Q15	Escolaridade Paterna (1)analfabeto (2)1º grau incompleto (3)1º grau completo (4)2º grau incompleto (5)2º grau completo (6)3º grau completo (7) 3º grau completo	ESCOLARIDADE PATERNA	MULTICATEGÓRICA (1) analfabeto (2)1º grau incompleto (3)1º grau completo (4)2º grau incompleto (5)2º grau completo (6)3º grau incompleto (7) 3º grau completo
Q16	Ficha Avaliação Social (0) Não (1) Sim	FICHA AVALIAÇÃO SOCIAL	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q17	Responsável (1)Mãe (2)Pai (3) Pai/mãe (4)Avós (5)familiares	RESPONSÁVEL	MULTICATEGÓRICA (1)Mãe (2)Pai (3) Pai/mãe (4)Avós (5)familiares
Q18	Nº Hab. por domicílio	Nº HAB/DOMICÍLIO	NUMÉRICA DISCRETA
Q19	Nº Hab < 5anos	Nº HAB<5ANOS	NÚMERICA DISCRETA
Q20	Idade. Materna	IDADE MATERNA	NUMÉRICA
Q21	Idade. Paterna	IDADE PATERNA	NUMÉRICA

Q22	Estado civil materno (1)casado (2)solteiro (3)viúvo (4)separado (5)divorciado (6)uniao est	ESTADO CIVIL MATERNO	MULTICATEGÓRICA (1)casado (2)solteiro (3)viúvo (4)separado (5)divorciado (6)uniao est
Q23	Estado civil paterno (1)casado (2)solteiro (3)viúvo (4)separado (5)divorciado (6)uniao est	ESTADO CIVIL PATERNO	MULTICATEGÓRICA (1)casado (2)solteiro (3)viúvo (4)separado (5)divorciado (6)uniao est
Q23	Salário materno n° sal mínimo	SALÁRIO MATERNO	NUMÉRICA CONTÍNUA
Q24	Salario paterno n° sal mínimo	SALÁRIO PATERNO	NUMÉRICA CONTÍNUA
Q25	Renda familiar - n° sal mínimo	RENDA FAMILIAR	NUMÉRICA CONTÍNUA
Q26	Tipo de casa (1) casa (2) barraco (3) apto	TIPO DE CASA	MULTICATEGÓRICA (1) casa (2) barraco (3) apto
Q27	Situação da casa (1) Própria (2) Alugada (3)Cedida	SITUAÇÃO DA CASA	MULTICATEGÓRICA (1) Própria (2) Alugada (3)Cedida
Q28	Nº de cômodos (1)1cômodo (2)Até 3 cômodos (3) > 3 cômodos	Nº CÔMODOS	MULTICATEGÓRICA (1)1cômodo (2)Até 3 cômodos (3) > 3 cômodos
Q29	Saneamento água (0) Não (1) Sim	ÁGUA	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q30	Saneamento esgoto (0) Não (1) Sim	ESGOTO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q31	Saneamento luz (0) Não (1) Sim	LUZ	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q32	Plano de saúde (0) Não (1) Sim	PLANO DE SAÚDE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q33	História familiar de RB (0) Não (1) Sim	HIST FAMILIAR RB	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
TRAJETÓRIA PRÉ DIAGNÓSTICA			
Q34	Primeiro Sinal(1)Leucocoria (2)Estrabismo (3)Proptose (4)Pseudocelulite (5)Baixa visual (6)Prurido (7)Olho vermelho (8)Screening (9)Heterocromia (10) (11)	1ºS-LEUCOCORIA 1º S-ESTRABISMO 1ºS-PROPTOSE 1ºS-PSEUDOCELULITE 1ºS-BAIXAVISUAL 1ºS-PRURIDO 1ºS-OLHOVERMELHO 1ºS-SCREENING 1ºS-HETEROCROMIA 1ºS-OUTRO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q35	Responsável pela percepção (1)mãe (2)pai (3) pai/mãe (4)avós (5)familiares (6)medico pediatra (7)oftalmologista (8)outro medico (9)fotografia	RESPONSÁVEL PELA PERCEPÇÃO	MULTICATEGÓRICA (1)mãe (2)pai (3) pai/mãe (4)avós (5)familiares (6)médico pediatra (7)oftalmologista (8) outro médico (9)fotografia
Q36	Percepção primeiro sinal Data	DATA-PERCEPÇÃO	DATA
Q37	Característica 1ª unidade Visitada (1) H. Púb (2) H. Part (3) Posto de saúde (4) Clínica da Família (5) Consultório particular (6) Policlínica	1ªUNIDADE-VISITADA	MULTICATEGÓRICA (1) H. Púb (2) H. Part (3) Posto de saúde (4) Clínica da Família (5) Consultório particular (6) Policlínica

Q38	Data 1ª Unidade Visitada	DATA 1ªUNIDADE	DATA
Q39	Especialidade primeiro médico (1) oft (2) ped (3)	ESPECIALIDADE 1º MÉDICO	MULTICATEGÓRICA (1) oft (2) ped (3) oncol
Q40	Número de unidades visitadas	Nº UNIDADES VISITADAS	NUMÉRICA DISCRETA
Q41	Número de pediatras visitados	NºPEDIATRAS	NUMÉRICA DISCRETA
Q42	Número de oftalmologistas visitados	Nº OFTALMOLOGISTAS	NUMÉRICA DISCRETA
Q43	Número de outras especialidades	NºOUTRAS ESPECIALIDADES	NUMÉRICA DISCRETA
Q44	Leucocoria em fotos (0) Não (1) Sim	LEUCOCORIA EM FOTOS	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q45	Queixa subestimada (0) Não (1) Sim	QUEIXA SUBESTIMADA	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q46	Diagnósticos diferenciais citados durante trajetória (0) Não (1) Sim	DIAG-DIF-CITADOS	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q47	Qual diag citado (1)Coats (2) Catarata (3) PHPV (4) Toxocara (5) Glaucoma (6) infecção (7) (8) (9) (10) (11) (12)	DIAG-DIF-COATS DIAG-DIF-CATARATA DIAG-DIF-PHPV DIAG-DIF-TOXOCARA DIAG-DIF-GLAUCOMA DIAG-DIF-INFECÇÃO DIAG-DIF-RET.PREMATURIDADE DIAG-DIF-ESTRABISMO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q48	Tratamento diagnóstico diferencial (0) Não(1) Sim	DIAG-DIF-TRATAMENTO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q49	Teste Reflexo Vermelho (1) normal (2) alterado (3) não realizado	TRV	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q50	Teste Reflexo Vermelho – Data	DATA-TRV	DATA
Q51	Ficha de encaminhamento (0) Não (1) Sim	FICHA ENCAMINHAMENTO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q52	Encaminhamento - Característica do local (1) H. Púb (2) H. Part (3) Posto de saúde (4) Clínica da Família (5) Consultório particular (6) Policlínica	ENCAMINHAMENTO-LOCAL	MULTICATEGÓRICA (1) H. Púb (2) H. Part (3) Posto de saúde (4) Clínica da Família (5) Consultório particular (6) Policlínica
Q53	Encaminhamento –Data	ENCAMINHAMENTO-DATA	DATA
Q54	Encaminhamento – Especialidade do médico (1) oft (2) ped (3) oncol (4)	ENCAMINHAMENTO-ESPECIALIDADE-MÉDICO	MULTICATEGÓRICA – Especialidade do médico (1) oft (2) ped (3) oncol
ESTADIAMENTO			
Q55	Lateralidade (1) Unilateral (2) Bilateral (3) Trilateral	LATERALIDADE	MULTICATEGÓRICA (1) Unilateral (2) Bilateral (3) Trilateral

Q56	Olho afetado (1) Direito (2) Esquerdo (3) Ambos	OLHO AFETADO	MULTICATEGÓRICA (1) Direito (2) Esquerdo (3) Ambos
Q57	AJCC –cT	AJCC-CT	MULTICATEGÓRICA CTX CT0 CT1 CT1A CT1B CT2 CT2A CT2B CT3 CT3A CT3B CT3C CT3D CT3E CT4 CT4A CT4B
Q58	AJCC – cN	AJCC-CN	MULTICATEGÓRICA CNX CN0 CN1
Q59	AJCC – Cm	AJCC-CM	MULTICATEGÓRICA CM0 CM1 CM1A CM1B PM1 PM1A PM1B
Q60	AJCC – Ch	AJCC-CH	MULTICATEGÓRICA CHX CH0 CH1
Q61	AJCC- cTNM 1, 2, 3, 4	AJCC-Ctnm	MULTICATEGÓRICA 1 2 3 4
Q62	AJCC – Pt	AJCC-PT	MULTICATEGÓRICA PTX PT0 PT1 PT2 PT2A PT2B PT3 PT3A PT3B PT3C PT3D PT4
Q63	AJCC - pTNM 1, 2, 3, 4	AJCC-PTNM	MULTICATEGÓRICA 1 2 3 4 Y1 Y2 Y3 Y4
Q64	IRC OD A, B, C, D, E	IRC-OD	MULTICATEGÓRICA A, B, C, D, E
Q65	IRC OE A, B, C, D, E	IRCOE	MULTICATEGÓRICA A, B, C, D, E
Q66	IRSS OD 0, 1, 2, 3, 4	IRSS-OD	MULTICATEGÓRICA 0, 1, 2, 3, 4
Q67	IRSS OE 0, 1, 2, 3, 4	IRSS-OE	MULTICATEGÓRICA 0, 1, 2, 3, 4
Q68	Reese OD	REESE-OD	MULTICATEGÓRICA
Q69	Reese OE	REESE-OE	MULTICATEGÓRICA
Q70	Estadiamento geral (1) Intraocular (2) Extraocular (4) Metastático	ESTADIAMENTO GERAL	MULTICATEGÓRICA (1) Intraocular (2) Extraocular (3) Metastático
Q71	Genética - (1) Familiar (2) De novo	GENÉTICA	BINÁRIA (1) Familiar (2) De novo
Q72	Abandono (0) Não (1) Sim	ABANDONO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q73	Abandono -Duração (dias)	ABANDONO-DURAÇÃO	NUMÉRICA CONTÍNUA
Q74	Recusa de enucleação (0) Não (1) Sim	RECUSA-ENUCLEAÇÃO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q75	Punção líquórica resultado (1) Negativ (2) Positiva (3) não realizada	PUNÇÃO LIQUÓRICA	MULTICATEGÓRICA (1) Negativa (2) Positiva (3) não realizada
Q76	Biópsia de medula óssea resultado (1) Negativa (2) Positiva (3) não realizada	BMO	MULTICATEGÓRICA (1) Negativa (2) Positiva (3) não realizada
Q77	Tratamento inicial fora do INCA (0) Não (1) Sim	TRATAMENTO-INICIAL-FORA-INCA	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q78	Tratamento inicial –data	TRATAMENTO INICIAL-DATA	DATA
Q79	Último tratamento – data	ÚLTIMO=TRATAMENTO-DATA	DATA
Q80	Primeiro tratamento (1) Cirurgia (2) QT venosa (3) QT IA (4) RXT (5) LASER	PRIMEIRO-TRATAMENTO	MULTICATEGÓRICA (1) Cirurgia (2) QT venosa (3) QT IA (4) RXT (5) LASER
Q81	PE-Intervalo Matrícula-Tratamento (DIAS)	INTERVALO MATRÍCULA-TRATAMENTO	NUMÉRICA CONTÍNUA DIAS

Q82	Óbito (0) Não (1) Sim	ÓBITO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q83	Óbito – data	ÓBITO-DATA	DATA
Q84	Última consulta – data	ÚLTIMA CONSULTA-DATA	DATA

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA					
Q85	Avaliação oftalmológica feita em outro hospital	(0)Não	(1)Sim	AVALIAÇÃO-OFTALMOLÓGICA-FORA INCA	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q86	Descrição do exame oftalmológico inicial	(0)Não	(1)Sim	DESCRIÇÃO-EXAME-OFT	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q87A	1º FO Resultado OD (1) Normal (2) Alterado			1ºFO-RESULTADO-OD	BINÁRIA (1) Normal (2) Alterado
Q87B	1º FO Resultado OE (1) Normal (2)Alterado			1ºFO-RESULTADO-OE	BINÁRIA (1) Normal (2) Alterado

Q88A	1º FO tumor>2/3 cavidade OD(0) Não(1)Sim	1ºFO-TUMOR>2/3CAVIDADE-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q88B	1º FO tumor>2/3 cavidade OE(0) Não(1)Sim	1ºFO-TUMOR>2/3CAVIDADE-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q89A	1º FO-Comprom. Orbitário-OD(0) Não(1) Sim	1ºFO-COMPROMETIMENTO-ORBITÁRIO-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q89B	1º FO-Comprom. Orbitário-OE(0) Não(1) Sim	1ºFO-COMPROMETIMENTO-ORBITÁRIO-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q90A	1º FO Buftalmia-OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-BUFTALMIA-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q90B	1º FO Buftalmia-OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-BUFTALMIA-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q91A	1º FO Atrofia globo-OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-ATROFIA GLOBO-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q91B	1º FO Atrofia globo-OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-ATROFIA GLOBO-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q92A	1º FO Proptose-OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-PROPTOSE-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q92B	1º FO Proptose-OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-PROPTOSE-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q93A	1º FO Pseudocelulite-OD (0) Não(1) Sim	1ºFO-PSEUDOCELULITE-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q93B	1º FO Pseudocelulite-OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-PSEUDOCELULITE-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q94A	1º FO Sementes-OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-SEMENTES-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q94B	1º FO Sementes-OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-SEMENTES-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q95A	1º FO Sementes-difusas OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-SEMENTES DIFUSAS-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q95B	1º FO Sementes difusas-OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-SEMENTES DIFUSAS-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q96A	1º FO Sementes local OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-SEMENTES LOCAIS-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q96B	1º FO Sementes local OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-SEMENTES LOCAIS-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q97A	1º FO Invasão de CA-OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-INVASÃO-CA-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q97B	1º FO Invasão de CA-OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-INVASÃO-CA-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q98A	1º FO Glaucoma OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-GLAUCOMA-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q98B	1º FO Glaucoma OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-GLAUCOMA-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q99A	1ºFO Hemo. vítrea maciça OD(0) Não (1) Sim	1ºFO-HEMORRAGIA-VÍTREA-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q99B	1ºFO Hemo. vítrea maciça OE(0) Não (1) Sim	1ºFO-HEMORRAGIA-VÍTREA-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q99A	1ºFO DR localizado OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-DR-LOCALIZADO-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q99B	1ºFO DR localizado OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-DR-LOCALIZADO-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q100A	1ºFO DR difuso OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-DR-DIFUSO-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q100B	1ºFO DR difuso OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-DR-DIFUSO-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q101A	1ºFO Destruição anat OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-DESTRUIÇÃO-ANAT-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim

Q101B	1ºFO Destruição anat OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-DESTRUIÇÃO-ANAT-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q102A	1º FO Hifema OD (0) Não (1) Sim	1ºFO-HIFEMA-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q102B	1º FO Hifema OE (0) Não (1) Sim	1ºFO-HIFEMA-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
TRATAMENTO			
Q103A	ENUCLEAÇÃO OD (0) Não (1) Sim	ENUCLEAÇÃO – OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q103B	ENUCLEAÇÃO OE (0) Não (1) Sim	ENUCLEAÇÃO – OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q104A	ENUCLEAÇÃO OD data	ENUCLEAÇÃO-DATA- OD	DATA
Q104B	ENUCLEAÇÃO OE data	ENUCLEAÇÃO-DATA- OE	DATA
Q105A	Colocação Implante Muller OD (0)Não (1)Sim	COLOCAÇÃO IMPLANTE-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q105B	Colocação Implante Muller OE(0)Não (1) Sim	COLOCAÇÃO IMPLANTE-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q106A	Extrusão implante OD (0) Não (1) Sim	EXTRUSÃO IMPLANTE-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q106B	Extrusão implante OE (0) Não (1) Sim	EXTRUSÃO IMPLANTE-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q107A	Data extrusão OD	EXTRUSÃO DATA-OD	DATA
Q107B	Data extrusão OE	EXTRUSÃO DATA-OE	DATA
Q108A	Reconstrução orbitária OD (0) Não (1) Sim	RECONSTRUÇÃO-ORBITÁRIA-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q108B	Reconstrução orbitária OE (0) Não (1) Sim	RECONSTRUÇÃO-ORBITÁRIA-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q109A	Data reconstrução OD	RECONSTRUÇÃO-ORBITÁRIA-DATA-OD	DATA
Q109B	Data reconstrução OE	RECONSTRUÇÃO-ORBITÁRIA-DATA-OE	DATA
Q110A	LASER OD (0) Não (1)Sim	LASER-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q110B	LASER OE (0) Não (1)Sim	LASER-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q111A	RXT OD (0) Não (1)Sim	RXT-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q111B	RXT OE (0) Não (1)Sim	RXT-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q112A	CRIOTERAPIA OD (0) Não (1) Sim	CRIO-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q112B	CRIOTERAPIA OE (0) Não (1) Sim	CRIO-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q113A	QT-PERIOCLAR OD (0) Não (1) Sim	QT-PERIOCLAR-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q113B	QT-PERIOCLAR OE (0) Não (1) Sim	QT-PERIOCLAR-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q114A	QT-INTRA-VÍTREA OD (0) Não (1) Sim	QT-INTRAVÍTREA-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q114B	QT-INTRA-VÍTREA OE (0) Não (1) Sim	QT-INTRAVÍTREA-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q115A	QT-INTRA-ARTERIAL (0) Não (1) Sim	QT-INTRA-ARTERIAL-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim

Q115B	QT-INTRA-ARTERIAL (0) Não (1) Sim	QT-INTRA-ARTERIAL-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q116	QUIMIORREDUÇÃO (0) Não (1) Sim	QUIMIORREDUÇÃO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q117	QT VENOSA PÓS ENUCLEAÇÃO (0) Não (1) Sim	QT-VENOSA-PÓS-ENUCLEAÇÃO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q118	RNM crânio/órbita inicial (0) Não (1) Sim	RNM	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q119	TC CRÂNIO INICIAL (0) Não (1) Sim	TC-CRÂNIO	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q120A	Image-Resultado OD (1) normal (2) alterado	IMAGEM-RESULTADO-OD	BINÁRIA (1) Normal (2) Alterado
Q120B	Image-Resultado OE (1) normal (2) alterado	IMAGEM-RESULTADO-OE	BINÁRIA (1) Normal (2) Alterado
Q121A	Image Comprom. Orbitário OD(0)Não (1)Sim	IMAGEM-COMPROMETIMENTO-ORBITÁRIO-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q121B	Image Comprom. Orbitário OE(0)Não (1)Sim	IMAGEM-COMPROMETIMENTO-ORBITÁRIO-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q122A	Image Comprom. Quiasma OD(0) Não(1) Sim	IMAGEM-COMPROMETIMENTO-QUIASMA-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q122B	Image Comprom. Quiasma OE(0) Não(1) Sim	IMAGEM-COMPROMETIMENTO-QUIASMA-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q123A	Image Espess. Nervo ópti OD(0) Não (1) Sim	IMAGEM-ESPESSAMENTO-NO-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q123B	Image Espess. Nervo ópti OE(0) Não (1) Sim	IMAGEM-ESPESSAMENTO-NO-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q124A	Image Realce. Nervo ópti OD(0) Não (1) Sim	IMAGEM-REALCE-NO-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q124B	Image Realce Nervo ópti OE(0) Não (1) Sim	IMAGEM-REALCE-NO-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q125A	Image Buftalmia OD (0) Não (1) Sim	IMAGEM-BUFTALMIA-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q125B	Image Buftalmia OE (0) Não (1) Sim	IMAGEM-BUFTALMIA-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q126A	Image Atrofia globo OD (0) Não (1) Sim	IMAGEM-ATROFIA BULBAR-OD	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q126B	Image Atrofia globo OE (0) Não (1) Sim	IMAGEM-ATROFIA BULBAR-OE	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q127	Image Pineal OD (0) Não (1) Sim	IMAGEM-PINEAL	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q128	Image MTX SNC OD (0) Não (1) Sim	IMAGEM MTX SNC	BINÁRIA (0) Não (1) Sim
Q34OU TRO	PRIMEIRO SINAL OUTRO	PRIMEIRO-SINAL-OUTROS	TEXTO -CATEGÓRICA

APÊNDICE B - Prediagnostic Intervals in Retinoblastoma: experience at an Oncology Center in Brazil

original report

Prediagnostic Intervals in Retinoblastoma: Experience at an Oncology Center in Brazil

abstract

Clarissa Campolina de Sá Mattosinho

Nathalia Grigorovski

Evandro Lucena

Sima Ferman

Anna Tereza Miranda

Soares de Moura

Arlindo Freire Portes

All authors: Instituto Nacional de Câncer; Universidade Estácio de Sá; and Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. Presented at the International Society of Ocular Oncology Meeting, Paris, France, June 16-19, 2015; and the Congresso Internacional da Sociedade Brasileira de Oftalmologia, Rio de Janeiro, Brazil, July 24-26, 2014.

The views and opinions expressed in this article are those of the authors and do not necessarily reflect the official views of the Instituto Nacional de Câncer, Universidade Estácio de Sá, or Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

Corresponding author: Clarissa Campolina de Sá Mattosinho, MD, Rua Praia do Flamengo 374/1501, Rio de Janeiro, RJ CEP 22210-065, Brazil; e-mail: clamattosinho@yahoo.com.br.

Purpose Retinoblastoma is the most common intraocular malignancy of childhood. In most cases, parents are the first to notice leukocoria and other symptoms before undergoing a prolonged period of stress before diagnosis. The purpose of this study was to determine prediagnostic intervals of patients with retinoblastoma at an oncology tertiary center (Instituto Nacional de Câncer) in Rio de Janeiro, Brazil, and relate them to stage at diagnosis, eye salvage, and survival.

Methods Parents or caregivers of children with retinoblastoma registered between January 2006 and September 2013 were interviewed using a semistructured individually applied questionnaire, concerning their trajectory before registration.

Results Out of 76 patients, 39 (51%) were girls, 52 (68%) had unilateral retinoblastoma, and 24 (32%) had bilateral retinoblastoma, totaling 100 affected eyes. The most common stage of diagnosis was the intraocular group, with 63 (83%) patients; nine (12%) were extraocular, and four (5%) had metastatic disease. During the follow-up time of 37 ± 24.5 months, 10 (13%) patients died and 70 (70%) eyes were enucleated. Mean family interval was 1.6 ± 2.6 months, mean medical interval was 5.0 ± 6.2 months, mean referral interval was 0.2 ± 1.4 months, and mean overall interval was 7.1 ± 6.9 months. In univariate analysis, age at diagnosis, maternal education, medical interval, and overall interval were significantly related to advanced stage at diagnosis and survival. In multivariate analysis, maternal education and medical interval were significantly related to advanced stage at diagnosis and survival. No variables affected eye salvage.

Conclusion Medical interval was responsible for 70% of the overall interval; therefore, programs or campaigns targeting retinoblastoma early diagnosis should focus emphasize in medical awareness.

J Glob Oncol 3. © 2016 by American Society of Clinical Oncology Licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 License

INTRODUCTION

Retinoblastoma is the most common intraocular malignancy of childhood, usually first detected by parents.¹ Population-based studies show a higher incidence of retinoblastoma in some countries, such as Brazil,² where approximately 400 children are diagnosed each year.³

In developed countries, retinoblastoma is usually diagnosed in early intraocular stages, and the survival rate is > 90%.^{4,5} However, in developing countries, approximately 40% of the children affected still die at young age of metastatic disease.^{6,7}

In developing countries, the diagnosis of retinoblastoma is usually made at advanced stages, lowering ocular and patient survival.⁸ The survival of patients with retinoblastoma in these countries is influenced by socioeconomic and cultural

factors, resulting in late diagnosis. There is also a shortage of modern treatments in these countries.^{9,10}

Early detection permits the use of treatments that preserve the eyes, minimizing morbidity.^{8,11} When there is lack of knowledge about the disease, the time to make the diagnosis is longer, delaying referral to a specialized treatment center. This allows the disease to become more advanced and reduces the chances for healing.¹²

Prognosis of most pediatric tumors is related to tumor biology¹³; in retinoblastoma, late diagnosis is a major determinant for disease dissemination.^{9,14} At least 50% of the 5,000 to 8,000 new cases worldwide will present symptoms of extraocular disease.⁷

The outcome of patients with retinoblastoma in developing countries is highly influenced by the lack of early diagnosis.¹⁵ Therefore, understanding the

particularities of prediagnostic intervals is crucial to launch campaigns focused on the real sources of delays. The purpose of this study was to determine the duration of segments composing prediagnostic intervals of patients with retinoblastoma and relate those intervals with advanced stage at diagnosis, eye salvage, and patient survival.

METHODS

Parents or caregivers of children with retinoblastoma treated at an oncology tertiary center (Instituto Nacional de Câncer) in Rio de Janeiro, Brazil, between January 2006 and September 2013 were interviewed about their trajectory before registration. Most interviews were conducted taking advantage of previously scheduled consultations in the ocular oncology outpatient unit. Patients who did not have booked consultations throughout the data collection period were invited to participate by telephone. Three attempts at contact were made at different times and dates using all phone numbers available from the patient chart. Although some invitations were conducted by telephone, all interviews were performed face to face. Respondents were always parents or the child's legal caregiver who previously signed the consent form. There was no difference in procedure according to the parent's educational level. The interview did not require reading or writing abilities, because all questions were orally spoken and answers were transcribed by the investigator himself. In cases of deceased patients, all interviews were conducted after the child's death. Those parents were also invited to participate in the study by telephone or during scheduled appointments for siblings who were still being screened for retinoblastoma.

The report of prediagnostic history was recorded in a uniform format using a semistructured questionnaire. The only open question was relative to first perceived sign, the answer to which was literally copied and then categorized according to the most frequent signs cited in the literature on this subject as leukocoria, strabismus, red eye, low vision, and others.¹⁶

Respondents were asked about the sequence of events from the initial moment when someone noticed something different in the child's eyes until registration. Socioeconomic data were obtained from all patients during the interview, assessing place of residency, maternal education (years spent in school), number of people per household, and private health insurance.

According to the Aarhus statement regarding prediagnostic patient pathways, emphasis was given to the initial ocular symptoms noted and prediagnostic

intervals. Diagnosis date was defined as the registration date, using criteria suggested by the European Network of Cancer Registries.¹⁷ Prediagnostic intervals were defined by such decisive dates as the moment of perception of first symptom, first consultation after perception, and date of referral to the oncology care institution.

Prediagnostic intervals definitions used in this study are as follows: Family interval is the time between first symptom noticed and first consultation with a doctor. Medical interval is the time between the first consultation and referral to the oncology tertiary center. Referral interval is the time between referral and registration in the oncology tertiary center. Overall interval is the time between perception of the first symptoms and date of registration (family plus medical plus referral). The following clinical parameters were taken from patient charts: laterality, date of birth, date of registration, stage at registration, treatment information, and eye and patient survival.

The International Retinoblastoma Staging System¹⁸ (0, I, II, III, IV) was used and categorized for statistical analyses as follows: intraocular disease (stage 0, I, II), extraocular disease (stage III), metastatic disease (stage IV). For some comparisons we used the term advanced stage at diagnosis (stage III plus stage IV). For each affected eye we used the International Classification of Retinoblastoma grouping system (A, B, C, D, E).

Statistical analysis was performed using Epi Info 7. Bivariate and multivariate analysis consisted of logistic regression, using a 5% significance level and 95% CIs. The informed consent was provided to parents or caregivers of the children surveyed. The study was accepted by the local ethics committee.

RESULTS

Out of 94 registered patients with retinoblastoma during the study period, eight patients received initial treatment outside of our institution and were excluded, one parent refused to participate, and nine parents could not be reached through telephone numbers provided in patient charts. Parents or caregivers of 76 patients were available and accepted the invitation to the interview.

Table 1 shows descriptive statistics of all 76 patients, and Table 2 shows the extent of prediagnostic intervals. Leukocoria was cited in association with other signs in six cases, and strabismus was associated with red eye in one case.

In bivariate analysis (Table 3), mean maternal education was significantly related to advanced stage at diagnosis ($P = .016$) and survival ($P = .003$).

Table 1. Socioeconomic and Clinical Characteristics of Patients With Retinoblastoma (n = 76) in a Tertiary Oncology Center in Rio de Janeiro, Brazil (2006 to 2013)

Characteristic	No. (%)
Socioeconomic characteristics	
Sex	
Male	37 (49)
Female	39 (51)
Age, months	
Mean $\pm$ SD	21.7 $\pm$ 14.6
Median	18
Range	1.0-58
Maternal education, No. of years spent in school, mean $\pm$ SD	10.9 $\pm$ 3.9
Place of residency	
Urban area	55 (72)
Rural area	19 (25)
Other states	2 (3)
No. of people per household, mean $\pm$ SD	4.5 $\pm$ 1.5
Private health insurance	28 (37)
Clinical characteristics	
Laterality	
Unilateral	52 (68)
Bilateral	24 (32)
Presenting signs*	
Leukocoria	54 (71)
Strabismus	23 (30)
Red eye	3 (4)
Low vision	3 (4)
Others	3 (4)
Stage at diagnosis (IRSS)	
Intraocular (0, I, II)	63 (83)
Extraocular (III)	9 (12)
Metastatic (IV)	4 (5)
Advanced (III + IV)	13 (17)
Eye staging by ICR (n = 100 eyes)	
A	7 (7)
B	19 (19)
C	14 (14)
D	11 (11)
E	49 (49)
Positive family history	3 (4)
Vital status	
Alive	66 (87)
Deceased	10 (13)

Abbreviations: IRC, International Classification of Retinoblastoma; IRSS, International Retinoblastoma Staging System; SD, standard deviation.

*Total above 100% considering presenting signs associations.

Other than maternal education, none of the socioeconomic characteristics (people per household, place of residency, coverage by private health insurance) carried a significant difference with outcomes (advanced stage at diagnosis, enucleation, and survival). Medical interval, overall interval, and age at diagnosis were significantly related to advanced stage at diagnosis and survival. Enucleation was not significantly affected by any of those variables.

Multivariate analysis is shown in Table 4 by logistic regression. Maternal education was selected by virtue of significant association in bivariate analysis. All prediagnostic intervals were also included, because they were part of the study purpose. Age at diagnosis and overall interval were excluded from this analysis because those variables were highly correlated with other interval variables (family, medical, and referral intervals), and using them all together could produce collinearity, with a consequent loss of statistical significance. Medical interval and maternal education were significantly related to advanced stage at diagnosis and survival.

Out of 100 affected eyes, 70% were enucleated. Among bilateral cases (n = 24), three patients had bilateral enucleations, four patients had both eyes preserved, and 17 patients had one eye enucleated. Among unilateral cases (n = 52), 47 patients were enucleated and only five patients had the eye preserved. All 10 deaths (13%) were caused by disease progression or relapses; there was no toxic death. Mean interval from diagnosis to interview was 3.2 $\pm$ 2.2 years (range, 0 to 7 years; median, 3 years). The mean follow-up time was 37 $\pm$ 24.5 months.

DISCUSSION

Prediagnostic intervals of pediatric cancers have been regularly reported for more than 50 years; they are a source of sorrow for physicians and parents,¹⁴ differing widely between tumor types. Determinants of prediagnostic intervals, such as parental attention, health care structure, and physician awareness, are difficult to assess.¹⁴

A systematic review of 98 papers about prediagnostic intervals in pediatric malignancies pointed out the often false general belief that a long delay before diagnosis always leads to worse prognosis.¹⁴ Brasme et al¹⁴ established that delayed diagnosis was associated with poor outcome for retinoblastoma and possibly for leukemia, neuroblastoma, and rhabdomyosarcoma. Besides those, pediatric cancer prediagnosis interval

Table 2. Prediagnostic Interval Lengths, Measured in Months, of Patients With Retinoblastoma (n = 76) in Rio de Janeiro, Brazil (2006 to 2013)

Interval	Mean $\pm$ SD	Median	Range
Family interval	1.6 $\pm$ 2.6	1.0	0-13
Medical interval	5.0 $\pm$ 6.2	2.5	0-34
Referral interval	0.2 $\pm$ 1.4	0	0-12
Overall interval	7.1 $\pm$ 6.9	5.0	0-35

NOTE: Overall interval = family + medical + referral.
Abbreviations: SD, standard deviation.

lengths depend more on the tumor's biology than on parental or medical factors. Median overall interval revealed a wide variation among tumor types, from approximately 3 weeks in leukemia and neuroblastoma to approximately 5 to 6 weeks in lymphoma and rhabdomyosarcoma, and the median overall interval was 13 weeks for soft-tissue sarcomas.¹⁴

Even though recognizing that long diagnostic delay is not necessarily associated with poor outcomes, it might be a relief for family and doctors.¹⁴ Delayed diagnosis is a source of regret for physicians and parents and a prominent cause of malpractice lawsuits.¹⁴ Therefore, the authors suggested suitable ways to achieve early diagnosis, including taking into account parent complaints, never ignoring persisting symptoms, and thoroughly investigating signs or symptoms that are not comprehended.¹⁴

The term delay in diagnosis is commonly used to describe an undefined period between symptom onset and definitive diagnosis. This term has negative connotations, implies criticism, and is often used to assign blame.^{19,20} Authors frequently used an arbitrary time point defined by their

observations to qualify the moment when a delay becomes unacceptable or excessive.¹⁹ Using more neutral terms, such as prediagnostic interval, is now advised.²⁰ This period is typically subdivided into two components, the first one between onset of symptoms and first consultation and the second one between first consultation and diagnosis. This study also divided the second period into two parts: before and after referral to the oncology tertiary center.

Our study relied on parent recall of events that took place many months or even years before, possibly introducing a memory bias. However, most studies about prediagnostic intervals are based on chart information that may have missing information. Because parents were all personally interviewed, and events related to childhood cancer often cause deep family scars, the results may be more accurate than those extracted essentially from chart information. The systematic review previously mentioned about delayed diagnosis of pediatric cancer published in 2012¹⁴ found only two studies that included semistructured interviews with parents whose children had a diagnosis of cancer.^{21,22} In both studies, time to diagnosis was important for parents, independently of time between diagnosis and the interview. Parental experiences during this period may affect their reaction to diagnosis, treatment, and trust in the health care system.¹⁴

Although Brazil is a country with large continental distances and enormous geographical barriers, most patients (72.3%) were living within the metropolitan area of the city of Rio de Janeiro, the second most populous city in Brazil, with approximately 6.3 million inhabitants. Even those living in rural areas were not extremely isolated. The

Table 3. Bivariate Analysis Between Socioeconomic Features, First Signs, and Prediagnostic Intervals With Outcomes (Advanced Stage at Diagnosis, Enucleation, and Survival)

Measure	Advanced Stage at Diagnosis			Enucleation			Survival		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Age at diagnosis	1.07	1.03 to 1.12	.002*	0.98	0.95 to 1.01	.192	1.05	1.01 to 1.10	.028*
Maternal education	0.83	0.71 to 0.97	.016*	1.09	0.96 to 1.24	.184	0.77	0.65 to 0.91	.003*
Private health insurance	0.28	0.06 to 1.37	.116	1.6	0.56 to 4.57	.38	0.43	0.08 to 2.23	.314
Leukocoria	0.9	0.25 to 3.3	.874	1.8	0.64 to 5.08	.267	0.56	0.14 to 2.23	.41
Strabismus	0.65	0.16 to 2.6	.538	0.61	0.22 to 1.72	.353	2.67	0.69 to 10.32	.153
Family interval	1.00	0.99 to 1.01	.31	1.06	0.9 to 1.3	.44	1.00	0.995 to 1.01	.43
Medical interval	1.00	1.00 to 1.01	.02*	0.99	0.99 to 1.03	.21	1.00	1.001 to 1.008	.014*
Referral interval	1.02	0.99 to 1.04	.23	1.019	0.97 to 1.07	.97	1.04	0.999 to 1.08	.06
Overall interval	1.14	1.04 to 1.25	.005*	0.98	0.91 to 1.05	.52	1.15	1.05 to 1.27	.0046*

Abbreviations: OR, odds ratio.

*P < .05.

Table 4. Multivariate Analysis Relating Maternal Education and Prediagnostic Intervals (Family, Medical, and Referral) With Outcomes (Advanced Stage at Diagnosis, Enucleation, and Survival) by Logistic Regression

Measure	Advanced Stage at Diagnosis			Enucleation			Survival		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Maternal education	0.83	0.71 to 0.98	.0295*	1.1	0.96 to 1.26	.168	0.74	0.61 to 0.91	.0035*
Family interval	1.09	0.87 to 1.37	.444	1.18	0.9 to 1.53	.215	1.05	0.8 to 1.38	.73
Medical interval	1.12	1.01 to 1.23	.029*	0.95	0.87 to 1.03	.195	1.14	1.02 to 1.27	.025*
Referral interval	1.72	0.63 to 4.72	.291	488.09	0.0 to $\geq 1 \times 10^{12}$	.966	1.019	0.97 to 1.07	.4335

Abbreviations: OR, odds ratio.

* $P < .05$.

State of Rio de Janeiro is the fourth smallest state (in area) in Brazil, with 43,000 km², and has good road infrastructure without any major geographic barriers.

Maternal education was associated with advanced stage at diagnosis and survival, corroborating previous studies establishing the association between maternal education and pediatric cancer prognosis.²³ Other studies have shown a parental education association with late consultation in retinoblastoma.¹⁰ A recent systematic review of the survival of retinoblastoma in less-developed countries showed a relationship between socioeconomic indicators and infant health outcome.⁸

The potential association between health insurance and cancer diagnosis and outcomes has lately been the theme of increasing interest. Although this study did not find correlation on this topic, a recent paper suggested a higher rate of more advanced disease associated with nonprivate health insurance in patients with retinoblastoma.²⁴

The median family interval was 4 weeks. A previous study held in a high-income country described a median family interval of 2.5 weeks.²⁵ It is certain that health systems from middle-income countries such as Brazil differ from high-income health systems and likely contribute to disparities in family interval. Nevertheless, the results were corroborated by DerKinderen et al,²⁶ who described a similar family interval. It is noteworthy that family interval did not significantly alter prognosis.

The Brazilian study of Erwenne and Franco⁹ in 1989 was a pioneer in demonstrating a direct correlation between delay in diagnosis and extraocular disease and poor prognosis in retinoblastoma. Another Brazilian study, by Antoneli et al,¹² found, for the periods of 1986 to 1990 and 1991 to 1995, a mean overall interval of 7.5 months and 5.3 months, respectively. However, the results for overall interval remain compatible with those found in the 1980s, which indicates the challenges of increasing the awareness

of a rare disease in a vast and highly populated country like Brazil. A national campaign for the early diagnosis of retinoblastoma began in September 2002, offering educational material for the population, primary care staff, and ophthalmologists. A nationwide toll-free number was also available for information, and a video was broadcast on public television channels.²⁷

The mean overall interval was 7 months and showed a statistically significant relation with advanced stage at diagnosis ($P < .005$) and survival ($P < .0046$). The median overall interval (5 months) was more than twice as long as that described by Goddard et al²⁵ and Wallach et al.²⁸ This drastic disparity in the overall interval between developing and developed countries might be one of the reasons for worse outcomes in poorer countries.

Medical interval was accountable for the longest part of the overall interval, with a 5-month average. It is alarming to acknowledge that medical interval is responsible for almost total extension (77%) of overall interval. Other studies showed that medical interval accounted for 23% of overall interval,¹⁴ and medical delays ≥ 1 week led to significantly higher rates of death and blindness.²⁶ Physicians have a tendency to trivialize some symptoms, especially when the disease is easily forgotten because of its rarity.²⁹ It seems that there is difficulty in interpreting symptoms correctly.²⁶ In the multivariate analysis, medical interval was the only interval related significantly to prognosis (advanced stage at diagnosis and survival). According to DerKinderen et al,²⁶ parents usually notice the tumor in its earlier stages when it has not yet reached the critical size, but a physician's delay may allow tumor growth beyond critical size, leading to blindness and death.

The study revealed that early diagnosis ensures a more favorable initial staging. The main evidence is that medical interval must be the focus to reduce overall interval. Programs targeting mainly

parent education about retinoblastoma may not be successful in all settings, because families did not take long to notice the first signs and seek medical help. Physicians were responsible for the longer part of prediagnostic intervals. Apparently, there is a lack of knowledge and awareness about retinoblastoma among first-contact physicians in the Brazilian health system, especially in Rio de Janeiro. This problem was also described in a Mexican study by Leal-Leal et al³⁰ showing that medical students, just weeks from starting a primary care program, were not able to make a timely retinoblastoma diagnosis.³⁰

No association was found between prediagnostic intervals and globe salvage. This is consistent with other studies, such as those of Abramson et al¹ and Butros et al,³¹ who did not related prediagnostic intervals with ocular morbidity in retinoblastoma. Recently, new therapeutic modalities such as intra-arterial chemotherapy are being implemented, enhancing globe salvage rates.

Even though early diagnosis in retinoblastoma depends also on socioeconomic factors intrinsic to each country, actions to promote early diagnosis and referral may have impact especially in low-income countries.⁶ The partnership, known as twinning, between institutions from developed countries providing support to build and train local teams, associated with monetary funding, is essential to achieve better outcomes in less-developed countries.³² Twinning experiences have proven successful worldwide, with several examples of improvement in outcomes with cancer worldwide.³²⁻³⁵ Nevertheless, the partnership between high-income countries and upper-middle-income

countries, such as Brazil, has more limited information, and even less in the retinoblastoma field.³⁶ A successful collaboration program was created in 1995 between a tertiary care, public pediatric hospital in Argentina (upper-middle-income country) and a major specialized program in a world leading referral center for retinoblastoma in the United States.³⁶ This partnership showed impressive results in Argentina and also in other countries, because it became a training center for Latin America specialists, with partial support from the Fund for Ophthalmic Knowledge.³⁶ This partnership allowed the implementation of intra-arterial chemotherapy in our center, considerably improving the eye salvage rate. If programs like this, between Argentina and the United States, were implemented in Brazil, other aspects of retinoblastoma care, such as diagnostic process and medical awareness, would undoubtedly be improved.

In conclusion, even though the study was based on a limited number of patients from a single institution, medical education about retinoblastoma seems to be an important key to facilitating the recognition of first symptoms and shortening the overall interval. It is important to note that medical interval is highly influenced by health system organization and structure. The results should not be seen as a report to cast blame but as a guide to implement campaigns and resources in medical education concerning retinoblastoma.

DOI: <https://doi.org/10.1200/JGO.2016.005595>
Published online on jgo.org on October 12, 2016.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Clarissa Campolina de Sá Mattosinho, Nathalia Grigorovski, Sima Ferman, Arlindo Freire Portes

Administrative support: Anna Tereza Miranda Soares de Moura

Collection and assembly of data: Clarissa Campolina de Sá Mattosinho, Nathalia Grigorovski, Evandro Lucena, Sima Ferman, Arlindo Freire Portes

Data analysis and interpretation: Clarissa Campolina de Sá Mattosinho, Nathalia Grigorovski, Sima Ferman, Anna Tereza Miranda Soares de Moura, Arlindo Freire Portes

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

Accountable for all aspects of the work: All authors

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The following represents disclosure information provided by authors of this manuscript. All relationships are considered compensated. Relationships are self-held unless noted. I = Immediate Family Member, Inst = My Institution. Relationships may not relate to the subject matter of this manuscript.

For more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to www.asco.org/rwc or ascopubs.org/jco/site/ifc.

Clarissa Campolina de Sá Mattosinho

No relationship to disclose

Nathalia Grigorovski

No relationship to disclose

Evandro Lucena

No relationship to disclose

Sima Ferman

No relationship to disclose

Anna Tereza Miranda Soares de Moura

No relationship to disclose

Arlindo Freire Portes

No relationship to disclose

ACKNOWLEDGMENT

We thank the multidisciplinary team treating retinoblastoma in our center for their support and hard work.

REFERENCES

1. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al: Screening for retinoblastoma: Presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics* 112:1248-1255, 2003
2. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, et al: Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer* 126:715-720, 2010
3. Stiller CA, Parkin DM: Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Br Med Bull* 52:682-703, 1996
4. Moll AC, Kuik DJ, Bouter LM, et al: Incidence and survival of retinoblastoma in The Netherlands: A register based study 1862-1995. *Br J Ophthalmol* 81:559-562, 1997
5. MacCarthy A, Birch JM, Draper GJ, et al: Retinoblastoma: Treatment and survival in Great Britain 1963 to 2002. *Br J Ophthalmol* 93:38-39, 2009
6. Chantada GL: Retinoblastoma: Lessons and challenges from developing countries. *Ellsworth Lecture* 2011. *Ophthalmic Genet* 32:196-203, 2011
7. Kivelä T: The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: Retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol* 93:1129-1131, 2009
8. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, et al: Survival of retinoblastoma in less-developed countries: impact of socio-economic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol* 94:1432-1436, 2010
9. Erwenne CM, Franco EL: Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 10:179-184, 1989
10. Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, et al: Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child* 80:171-174, 1999
11. Rodrigues KE, de Camargo B: Diagnóstico precoce do câncer infantil: Responsabilidade de todos [in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 49:29-34, 2003
12. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro K de CB, et al: O papel do pediatra no diagnóstico precoce do retinoblastoma [in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 50:400-402, 2004
13. Saha V, Love S, Eden T, et al: Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* 68:771-774, 1993
14. Brasse J-F, Morfouace M, Grill J, et al: Delays in diagnosis of paediatric cancers: A systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 13:e445-e459, 2012
15. Chantada GL, Qaddoumi I, Canturk S, et al: Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer* 56:341-348, 2011
16. Abramson DH, Frank CM, Susman M, et al: Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 132:505-508, 1998
17. Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al: The Aarhus statement: Improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer* 106:1262-1267, 2012
18. Linn Murphree A: Intraocular retinoblastoma: The case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 18:41-53, viii, 2005
19. Lethaby CD, Picton S, Kinsey SE, et al: A systematic review of time to diagnosis in children and young adults with cancer. *Arch Dis Child* 98:349-355, 2013
20. Barr RD: "Delays" in diagnosis: A misleading concept, yet providing opportunities for advancing clinical care. *J Pediatr Hematol Oncol* 36:169-172, 2014
21. Clarke JN, Fletcher PC: Parents as advocates: Stories of surplus suffering when a child is diagnosed and treated for cancer. *Soc Work Health Care* 39:107-127, 2004
22. Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, et al: Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 357:670-674, 2001
23. Dang-Tan T, Franco EL: Diagnosis delays in childhood cancer: A review. *Cancer* 110:703-713, 2007
24. Green AL, Chintagumpala M, Krailo M, et al: Correlation of insurance, race, and ethnicity with pathologic risk in a controlled retinoblastoma cohort: A Children's Oncology Group study. *Ophthalmology* 123:1817-1823, 2016
25. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL: Delay in diagnosis of retinoblastoma: Risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 83:1320-1323, 1999
26. DerKinderen DJ, Koten JW, Van Romunde LK, et al: Early diagnosis of bilateral retinoblastoma reduces death and blindness. *Int J Cancer* 44:35-39, 1989
27. Epelman S, Epelman C, Erwenne C, et al: National campaign for early diagnosis of retinoblastoma in Brazil. *J Clin Oncol* 22, 2004 (suppl 14; abstr 8561)
28. Wallach M, Balmer A, Munier F, et al: Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. *Pediatrics* 118:e1493-e1498, 2006
29. Balmer A, Gailloud C: Retinoblastoma: Diagnosis and treatment. *Dev Ophthalmol* 7:36-100, 1983

30. Leal-Leal CA, Dilliz-Nava H, Flores-Rojas M, et al: First contact physicians and retinoblastoma in Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 57:1109-1112, 2011
31. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ: Delayed diagnosis of retinoblastoma: Analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics* 109:E45, 2002
32. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Chantada G, et al: Retinoblastoma: One world, one vision. *Pediatrics* 122:e763-e770, 2008
33. Leander C, Fu LC, Peña A, et al: Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatr Blood Cancer* 49:817-819, 2007
34. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, et al: Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA* 291:2471-2475, 2004
35. Howard SC, Marinoni M, Castillo L, et al: Improving outcomes for children with cancer in low-income countries in Latin America: A report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)-part I. *Pediatr Blood Cancer* 48:364-369, 2007
36. Chantada GL, Dunkel IJ, Schaiquevich PS, et al: Twenty-year collaboration between North American and South American retinoblastoma programs. *J Glob Oncol* 2:347-352, 2016

ANEXO A - International Intraocular Retinoblastoma Classification (108)

	International Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC)	Intraocular Classification of Retinoblastoma (ICRB)
Group A (very low risk)	All tumours are 3 mm or smaller, confined to the retina and at least 3 mm from the fovea and 1.5 mm from the optic nerve. No vitreous or subretinal seeding is allowed	Retinoblastoma ≤ 3 mm (in basal dimension or thickness)
Group B (low risk)	Eyes with no vitreous or subretinal seeding and discrete retinal tumour of any size or location. Retinal tumours may be of any size or location not in group A. Small cuff of sub retinal fluid extending ≤ 5 mm from the base of the tumour is allowed	Retinoblastoma > 3 mm (in basal dimension or thickness) or Macular location (≤ 3 mm to foveola) Juxtapapillary location (≤ 1.5 mm to disc) Additional subretinal fluid (≤ 3 mm from margin)
Group C (moderate risk)	Eyes with focal vitreous or subretinal seeding and discrete retinal tumours of any size and location. Any seeding must be local, fine, and limited so as to be theoretically treatable with a radioactive plaque. Up to one quadrant of subretinal fluid may be present	Retinoblastoma with: Subretinal seeds ≤ 3 mm from tumour Vitreous seeds ≤ 3 mm from tumour Both subretinal and vitreous seeds ≤ 3 mm from tumour
Group D (high risk)	Eyes with diffuse vitreous or subretinal seeding and/or massive, non-discrete endophytic or exophytic disease Eyes with more extensive seeding than Group C Massive and/or diffuse intraocular disseminated disease including exophytic disease and >1 quadrant of retinal detachment. May consist of 'greasy' vitreous seeding or avascular masses. Subretinal seeding may be plaque-like	Retinoblastoma with: Subretinal seeds > 3 mm from tumour Vitreous seeds > 3 mm from tumour Both subretinal and vitreous seeds > 3 mm from retinoblastoma
Group E (very high risk)	Eyes that have been destroyed anatomically or functionally with one or more of the following: Irreversible neovascular glaucoma, massive intraocular haemorrhage, aseptic orbital cellulitis, tumour anterior to anterior vitreous face, tumour touching the lens, diffuse infiltrating retinoblastoma	Extensive retinoblastoma occupying $>50\%$ globe or with Neovascular glaucoma Opaque media from

	and phthisis or pre-phthisis	haemorrhage in anterior chamber, vitreous or subretinal space Invasion of postlaminar optic nerve, choroid (>2 mm), sclera, orbit, anterior chamber
--	------------------------------	--

ANEXO B - International Retinoblastoma Staging System (59)

Stage 0. Patients treated conservatively

Stage I. Eye enucleated, completely resected histologically

Stage II. Eye enucleated, microscopic residual tumour

Stage III. Regional extension

a. Overt orbital disease

b. Preauricular or cervical lymph node extension

Stage IV Metastatic disease

a. Hematogenous metastasis (without CNS involvement)

1. Single lesion

2. Multiple lesions

b. CNS extension (with or without any other site of regional or metastatic disease)

1. Prechiasmatic lesion

2. CNS mass

3. Leptomeningeal and CSF disease

ANEXO C - Classificação TNM 8 publicada pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) em 2018 (124)

Definition of primary tumour (cT)		
cTX		Unknown evidence of intraocular tumour
cT0		No evidence of intraocular tumour
cT1		Intraocular tumour(s) with sub-retinal fluid $\leq$ 5mm from the base of any tumour
	cT1a	Tumours $\leq$ 3mm and further than 1.5 mm from the disc and fovea
	cT1b	Tumours $>$ 3 mm or closer than 1.5 mm to the disc and fovea
cT2		Intraocular tumour(s) with retinal detachment, vitreous seeding or sub-retinal seeding
	cT2a	Sub-retinal fluid $>$ 5 mm from the base of any tumour
	cT2b	Tumours with vitreous seeding and/or sub-retinal seeding
cT3		Advanced intraocular tumour(s)
	cT3a	Phthisis or pre-phthisis bulbi
	cT3b	Tumour invasion of the pars plana, ciliary body, lens, zonules, iris or anterior chamber
	cT3c	Raised intraocular pressure with neovascularization and/or buphthalmos
	cT3d	Hyphema and/or massive vitreous hemorrhage
	cT3e	Aseptic orbital cellulitis
cT4		Extraocular tumour(s) involving the orbit, including the optic nerve
	cT4a	Radiological evidence of retrobulbar optic nerve involvement or thickening of the optic nerve or involvement of the orbital tissues
	cT4b	Extraocular tumour clinically evident with proptosis and orbital mass

Definition of regional lymph nodes (cN)		
cNX		Regional lymph nodes cannot be assessed
cN0		No regional lymph nodes involvement
cN1		Evidence of preauricular, submandibular, and cervical lymph node involvement

Definition of distant metastasis (M)		
cM0		No signs or symptoms of intracranial or distant metastasis
cM1		Distant metastasis without microscopic confirmation
	cM1a	Tumour(s) involving any distant site (e.g. bone marrow, liver) on clinical or radiological tests
	cM1b	Tumour involving the central nervous system on radiological imaging (not including trilateral retinoblastoma)
pM1		Distant metastasis with microscopic confirmation
	pM1a	Histopathological confirmation of tumour at any distant site (e.g. bone marrow, liver, or other)
	pM1b	Histopathological confirmation of tumour in the cerebrospinal fluid or CNS parenchyma

Definition of heritable trait (H)		
HX		Unknown or insufficient evidence of a constitutional RB1 gene mutation
H0		Normal RB1 alleles in blood tested with demonstrated high sensitivity assays
H1		Bilateral retinoblastoma, retinoblastoma with an intracranial CNS midline embryonic tumour (i.e. trilateral retinoblastoma), patient with family history of retinoblastoma, or molecular definition of constitutional RB1 gene mutation

ANEXO D - Classificação de Reese Ellworth (123)

CRITERIA FOR SUITABILITY OF TREATMENT	
Group I	Very favorable Single or multiple tumors 4 DD in size Not in periphery
II	Favorable Single or multiple tumors 4-10 DD in size
III	Doubtful Location of tumor in periphery Tumors larger than 10 DD in size
IV	Unfavorable Multiple and large tumors (10 DD) Location in extreme periphery
V	Very unfavorable Massive tumors (over ½ of the retina) Vitreous seeding