

Canadian Journal of Ophthalmology

CJO JCO

Journal canadien d'ophtalmologie

National Retinoblastoma Strategy
Canadian Guidelines for Care

Stratégie thérapeutique du rétinoblastome
guide clinique canadien



Canadian Ophthalmological Society
Société canadienne d'ophtalmologie

DEDICATION

These guidelines are dedicated to retinoblastoma patients, survivors,
and their families.

DÉDICACE

Le présent guide est dédié aux patients atteints de rétinoblastome,
aux survivants et à leurs familles.



Canadian Ophthalmological Society
Société canadienne d'ophtalmologie

610-1525 Carling Ave.
Ottawa ON K1Z 8R9
613-729-6779
800-267-5763
Fax 613-729-7209
cjo@eyesite.ca
eyesite.ca

PRESIDENT
PRÉSIDENT

Lorne Bellan, MD, FRCSC

EXECUTIVE DIRECTOR
DIRECTEUR GÉNÉRAL

Jennifer Brunet-Colvey, MA

MANAGING EDITOR (ACTING)
DIRECTRICE DE LA RÉDACTION
(INTÉRIMAIRE)

Victoria Bell, MA Translation

CONTRIBUTING EDITORS
RÉDACTEURS INVITÉS

Ian McIlraith, MD, FRCSC
Martin J. Steinbach, PhD

TRANSLATION
TRADUCTION

Claude Gendron,
Les Rédactions Oléron limitée

TRANSLATION EDITOR
DIRECTEUR DE LA TRADUCTION

Patrick Hamel, MD, FRCSC

EDITORES EMERITI

Dr. David J. Addison
Dr. Miguel N. Burnier, Jr.
†Dr. Cecil C. Ewing (2006)
Dr. Ian M. MacDonald
Dr. Brent J. MacInnis
†Dr. J. Clement McCulloch (2007)
Dr. Donald W. Mills
Dr. Howard N. Reed
Dr. Graham E. Trope

EDITORIAL BOARD / COMITÉ DE RÉDACTION

EDITOR-IN-CHIEF / RÉDACTEUR EN CHEF

Phil Hooper, MD, FRCSC

SECTION EDITORS
RÉDACTEURS DE SECTION

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD
CONSEIL CONSULTATIF INTERNATIONAL

Cataract & optics / Cataracte & optique

Suren Sanmugasunderam, MD, FRCSC

Randall Olson, MD
Salt Lake City, Utah, USA

Cornea & external disease & refractive surgery
Maladies externes & de la cornée & chirurgie réfractive

Simon P. Holland, MB, FRCSC
Alexander C. Tokarewicz, MD, FRCSC

Prashant Garg, MD
Banjara Hills, Hyderabad, India

Genetics / Génétique

Michael Walter, PhD

Mansoor Sarfarazi, PhD
Farmington, Connecticut, USA

Glaucoma / Glaucome

Yvonne M. Buys, MD, FRCSC

Tarek Shaarawy, MD
Geneva, Switzerland

Low vision / Basse vision

Samuel N. Markowitz, MD, FRCSC

August Colenbrander, MD
Novato, California, USA

Neuro-ophthalmology / Neuro-ophtalmologie

Agnes Wong, MD, PhD, FRCSC

Andrew Lee, MD
Houston, Texas, USA

Ocular oncology / Oncologie oculaire

Christine Corriveau, MD, FRCSC

Miguel Materin, MD
New Haven, Connecticut, USA

Oculoplastic surgery / Chirurgie plastique oculaire

Peter Dolman, MD, FRCSC

John Woog, MD
Rochester, Minnesota, USA

Ophthalmic & general pathology / Pathologie ophtalmique & générale

J. Godfrey Heathcote, MB, PhD, FRCPC

Paul Hiscott, PhD
Liverpool, UK

Pediatric ophthalmology / Ophtalmologie pédiatrique

Robert K. Koenekoop, MD, PhD, FRCSC

Elias Traboulsi, MD
Cleveland, Ohio, USA

Retina & vitreous / Rétine & vitré

Tom G. Sheidow, MD, FRCSC, M Math
Matthew Tennant, BA, MD, FRCSC

Alex P. Hunyor, MB, BS, FRANZCO, FRACS
Chatswood, Australia

Uveitis / Uvéite

William G. Hodge, MD, PhD, FRCSC

Marc D. de Smet, MD
Amsterdam, Netherlands

Vision science / Science de la vision

Neeru Gupta, MD, PhD, FRCSC, DABO

Robert N. Weinreb, MD
La Jolla, California, USA

SERVICE INFORMATION

Subscriptions

Requests for subscriptions, renewals, and single or back numbers, and all remittances should be addressed to: Subscription Office, NRC Research Press, 1200 Montreal Rd., Ottawa ON K1A 0R6; 613-993-9084 or 800-668-1222, fax 613-952-7656, pubs@nrc-cnrc.gc.ca. Remittances should be made payable to the Receiver General for Canada, credit National Research Council Canada.

Replacing missing issues

Claims for missing issues must be made within 3 months of the issue date (subject to availability).

Offprints/Reprints

Offprints of papers in the forthcoming issue and bulk reprints of previously published papers may be ordered in minimum quantities of 50. Contact NRC Research Press at 613-990-2254, fax 613-952-7656, rp.business@nrc-cnrc.gc.ca. Reprint orders depend on availability of plates.

Microform

CJO is available in microform or via electronic databases from University Microfilms, Inc., PO Box 1346, Ann Arbor MI 48106-1346, USA; 800-521-0600, <http://www.umi.com>.

Permissions

All material in *CJO* is copyrighted and may not be reproduced by any means without prior permission from the Managing Editor, *Canadian Journal of Ophthalmology*, 610-1525 Carling Ave., Ottawa ON K1Z 8R9; 613-729-6779 or 800-267-5763, fax 613-729-7209, cjo@eyesite.ca.

Change of address

Please send your new address and the effective date to: *Canadian Journal of Ophthalmology*, 610-1525 Carling Ave., Ottawa ON K1Z 8R9; 613-729-6779 or 800-267-5763, fax 613-729-7209, cos@eyesite.ca.

Advertising sales

Canadian Ophthalmological Society, 610-1525 Carling Ave., Ottawa ON K1Z 8R9; 613-729-6779 or 800-267-5763, fax 613-729-7209, jdavis@eyesite.ca.

Printing

Reprographic and Publication Distribution Services
National Research Council Canada
1200 Montreal Rd., Ottawa ON K1A 0R6

NRC-CNRC Publishing services

Publishing services provided by NRC Research Press, National Research Council Canada, Ottawa ON K1A 0R6, <http://pubs.nrc-cnrc.gc.ca>.

Manager, Client Journals, Judy Busnarda; Publication Officer, Lianne Johnsen; JournalsCJO.CISTI@nrc-cnrc.gc.ca.

RENSEIGNEMENTS AUX LECTEURS

Abonnements

Les demandes d'abonnement, de renouvellement, de numéros uniques ou anciens ainsi que les paiements doivent être adressées à Bureau des abonnements, Presses scientifiques du CNRC, 1200, chemin de Montréal, Ottawa ON K1A 0R6; 613-993-9084 ou 800-668-1222, télécopieur 613-952-7656, pubs@nrc-cnrc.gc.ca. Les paiements doivent être faits à l'ordre du Receveur général du Canada, au crédit du Conseil national de recherches Canada.

Remplacement de numéros manquants

Pour recevoir gratuitement (sous réserve de sa disponibilité) un numéro manquant, vous devez présenter votre demande dans les 3 mois de la date du numéro en question.

Tirés à part et réimpressions

On peut commander des tirés à part d'articles du prochain numéro ou des réimpressions en gros d'articles déjà publiés, en lots d'au moins 50 exemplaires. Joindre les presses scientifiques du CNRC par téléphone au 613-990-2254, télécopie au 613-992-7656 ou courriel à rp.business@nrc-cnrc.gc.ca. Le suivi des commandes de réimpression dépendra de la disponibilité des plaques.

Microfiches

Le *JCO* est disponible sur microfiches ou sur base de données électronique chez University Microfilms, Inc., PO Box 1346, Ann Arbor MI 48106-1346, USA; 800-521-0600, <http://www.umi.com>.

Permissions

Tous les articles publiés dans le *JCO* sont assujettis au droit d'auteur; il est interdit de les reproduire sous quelque forme que ce soit sans la permission de la directrice de la rédaction, *Journal canadien d'ophtalmologie*, 610-1525, avenue Carling, Ottawa ON K1Z 8R9; 613-729-6779 ou 800-267-5763, télécopieur 613-729-7209, cjo@eyesite.ca.

Changement d'adresse

Veuillez envoyer votre nouvelle adresse et la date d'entrée en vigueur au *Journal canadien d'ophtalmologie*, 610-1525, avenue Carling, Ottawa ON K1Z 8R9; 613-729-6779, 800-267-5763, télécopieur 613-729-7209, cos@eyesite.ca.

Annonces publicitaires

Société canadienne d'ophtalmologie, 610-1525, avenue Carling, Ottawa ON K1Z 8R9; 613-729-6779 ou 800-267-5763, télécopieur 613-729-7209, jdavis@eyesite.ca.

Impression

Services de reprographie et de diffusion des publications

Conseil national de recherches Canada
1200, chemin de Montréal, Ottawa ON K1A 0R6

NRC-CNRC Services d'édition

Les services d'édition sont fournis par les Presses scientifiques du CNRC, Conseil national de recherches Canada, Ottawa, ON K1A 0R6; <http://pubs.nrc-cnrc.gc.ca>.

Gestionnaire, Revues affiliées, Judy Busnarda; Agente de publication, Lianne Johnsen; JournalsCJO.CISTI@nrc-cnrc.gc.ca.

The *CJO* is the official journal of the Canadian Ophthalmological Society and is committed to timely publication of original, peer-reviewed ophthalmology and vision science articles.

The *CJO* is owned by the Canadian Ophthalmological Society, and editorial material appearing in it is copyrighted. Information for authors: <http://eyesite.ca/english/program-and-services/cjo/cjo-info.html>. Scientific issues are published in February, April, June, August, October, and December. *CJO* is supplied to members of COS as a benefit of membership; others may subscribe yearly. Rates for 2009: Canada \$85 plus GST, United States US\$100, elsewhere US\$110; for first-class postage add \$25, US\$35, and US\$85, respectively. Single copies (subject to availability): Canada \$25 plus GST, US or foreign destinations US\$18 (plus shipping & handling). All subscriptions are payable in advance. Visa, MasterCard, and American Express are accepted. Remittances should be made payable to the Receiver General for Canada, credit National Research Council Canada, and sent to the Subscription Office, NRC Research Press, 1200 Montreal Rd., Ottawa ON K1A 0R6; 613-993-9084 or 800-668-1222; fax 613-952-7656; pubs@nrc-cnrc.gc.ca.

ISSN 0008-4182 (print) ISSN 1715-3360 (online)

All editorial matter in the *Canadian Journal of Ophthalmology* represents the opinions of the authors and not necessarily those of the Canadian Ophthalmological Society.

Publications mail agreement no. 40036504.



Le *JCO*, organe officiel de la société canadienne d'ophtalmologie, s'engage à publier des articles originaux évalués par les pairs en ophtalmologie et en science de la vision.

Le *JCO* est la propriété de la Société canadienne d'ophtalmologie, qui détient un droit de publication exclusif sur tous les articles qui y sont publiés. L'information aux auteurs : <http://eyesite.ca/francais/programmes-et-services/cjo/cjo-info.html>. Des numéros scientifiques paraissent en février, avril, juin, août, octobre, et décembre. Les membres en règle de la SCO reçoivent gratuitement le *JCO*; toute autre personne peut s'abonner. Tarifs annuels pour 2009 : Canada, 85 \$ TPS en sus; États-Unis, 100 \$ US; ailleurs, 110 \$ US. Pour courrier première classe ajouter 25 \$, 35 \$ US, et 85 \$ US, respectivement. Au numéro (selon les disponibilités) : Canada 25 \$ TPS en sus, 18 \$ US l'exemplaire (manutention et transport en sus). Les abonnements sont payables d'avance. Les cartes Visa, MasterCard, et American Express sont acceptées. Prière d'envoyer le paiement au Receveur général du Canada au crédit du Conseil national de recherches Canada, et envoyez à Bureau des abonnements, Presses scientifiques du CNRC, 1200, chemin de Montréal, Ottawa ON K1A 0R6; 613-993-9084 ou 800-668-1222; télécopieur 613-952-7656; pubs@nrc-cnrc.gc.ca.

ISSN 0008-4182 (version imprimée) ISSN 1715-3360 (version en ligne)

Tous les articles à caractère éditorial dans le *Journal canadien d'ophtalmologie* représentent les opinions de leurs auteurs et n'engagent pas la Société canadienne d'ophtalmologie.

Poste-publications – convention no 40036504.

International mailing: *CJO – Canadian Journal of Ophthalmology*, ISSN 0008-4182, is published bimonthly, 6 times per year (Feb., Apr., June, Aug., Oct., Dec.) by National Research Council Canada at 26 Power Dam Way, Ste. S1-S3, Plattsburgh NY 12901. Periodicals postage paid at Plattsburgh, NY. POSTMASTER send address changes to *CJO* c/o USACAN Media. PO Box 2888, Plattsburgh NY 12901.

CONTENTS

Volume 44, Supplement 2, December/décembre 2009

National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care

COMMITTEES

S7

- S7 Steering Committee
- S7 Expert Committee
- S7 Expert Reviewers
- S8 International Expert Reviewers
- S8 Project Coordinator
- S8 Project Consultant

INTRODUCTION

S9

METHODOLOGY

S9

- S9 Guideline Development
- S10 Disclosures
- S10 Guideline Updates
- S10 Notes to Readers

SCREENING

S10

- S10 Introduction
- S10 Common Presentations of Retinoblastoma
- S11 Other Causes of Leukocoria and Strabismus
- S11 Flash Photography Often Detects Photoleukocoria
- S11 Clinical Examination for Possible Retinoblastoma
 - S11 *Red reflex test to detect leukocoria*
 - S11 *Hirschberg test to detect strabismus*
- S11 Vision Screening Guidelines
- S12 Recommendations

FEATURES AND CLASSIFICATION OF RETINOBLASTOMA CENTRES

S12

- S12 Introduction
- S12 Primary Healthcare
- S12 Retinoblastoma Centres
 - S12 *Personnel*
 - S14 *Institutional support for multidisciplinary retinoblastoma team*
 - S14 *Examination under anaesthesia*
 - S14 *Focal therapy*
 - S14 *Chemotherapy*
 - S14 *Radiotherapy*
 - S14 *Ocular imaging*
 - S14 *Radiology*

S14 *Genetic counselling*S14 *Research*

S15 Classification of Retinoblastoma Centres

- S15 *Primary retinoblastoma care*
- S15 *Secondary retinoblastoma centre*
- S15 *Tertiary retinoblastoma centre*

S15 Recommendation

REFERRAL AND DIAGNOSIS

S15

- S15 Introduction
- S15 Referral
- S16 Diagnosis
 - S16 *Initial diagnosis*
 - S16 *Confirmatory diagnosis*
- S16 Recommendations

GENETIC ANALYSIS

S17

- S17 Introduction
- S17 Genetic Testing
 - S17 *Testing the child and extended family members to improve disease management and family planning*
 - S18 *Genetic tests focus healthcare resources where they are needed*
 - S18 *Comparative costs and benefits of genetic testing*
 - S18 *Conducting genetic testing*
 - S18 *Genetic testing for unilateral, nonfamilial retinoblastoma*
 - S19 *Genetic testing for bilateral and unilateral familial retinoblastoma*
- S20 Genetic Testing Tools
- S20 Determining Who Should Be Tested
 - S20 *When the RB1 mutation of the proband is unknown*
 - S20 *In cases of a germline RB1 mutation*
 - S20 *Cases with reduced-penetrance RB1 alleles*
- S20 Harvesting and Analyzing the Tumour
- S20 Genetic Counselling
 - S21 *Purpose of genetic counselling*
 - S21 *Initial consultation*
 - S21 *Counselling when a germline mutation is detected in the proband*
 - S21 *Counselling when neither tumour RB1 mutation is detected in blood*

- S22 *Counselling when no RB1 mutation is found in blood of unilateral probands with no available tumour*
- S22 *Counselling when the mutation is unknown*
- S22 *Dissemination of test results*
- S22 *Long-term follow-up*

S22 Recommendations

TREATMENT

S22

- S22 Introduction
- S23 Classification
- S23 Ophthalmology Treatments
 - S23 *Enucleation*
 - S24 *Focal therapy*
- S25 Chemotherapy
 - S25 *Local chemotherapy*
 - S25 *Systemic chemotherapy*
 - S26 *Neo-adjuvant chemotherapy and focal therapy for intraocular retinoblastoma*
 - S26 *Postenucleation adjuvant chemotherapy for high-risk pathological features*
 - S26 *Chemotherapy for extraocular and metastatic retinoblastoma*
 - S26 *Supportive care during treatment*
- S26 Radiotherapy
- S27 Clinical Trials
- S27 Recommendations

FOLLOW-UP

S28

- S28 Introduction
- S28 Definitions
 - S28 *Active follow-up*
 - S28 *Long-term follow-up*
 - S29 *Late effects*
 - S29 *Survivorship*
- S29 Ophthalmology Follow-Up
 - S29 *Examination under anaesthesia*
 - S29 *Eye clinic visits*
 - S29 *Follow-up for enucleated socket*
 - S30 *Vision rehabilitation and support*
- S30 Oncology Follow-Up
 - S30 *General oncology follow-up*
 - S30 *Children who have not been treated with chemotherapy*
 - S30 *Children who have been treated with chemotherapy*
 - S31 *Children with high-risk clinical and pathological features in enucleated eyes*
 - S31 *Children with extremely high-risk pathological features in an enucleated eye*
 - S31 *Children with metastatic spread or trilateral retinoblastoma disease*
- S31 Follow-up for Detection of Trilateral Retinoblastoma or Secondary

Non-Retinoblastoma Cancer

- S31 *Secondary non-Rb malignancy risk counselling*
- S32 *Patients without germline RB1 mutations*
- S32 *Patients with germline RB1 mutations*
- S32 *Patients with germline RB1 mutations who have received radiation*

S33 Survivorship

S33 Recommendations

PSYCHOSOCIAL CARE AND ACCESS TO SERVICES

S34

- S34 Introduction
- S34 Psychosocial Impacts of Pediatric Cancer
- S34 The Retinoblastoma Experience
- S35 Access to Care
- S35 Components of Psychosocial Care
 - S35 *Patient and family support—family-centred care model*
 - S35 *Structured psychosocial assessment and care during treatment*
 - S35 *Child life*
 - S35 *Communication tools*
 - S36 *Support groups*
 - S36 *Long-term psychosocial support*
 - S36 *Survivorship*
 - S36 *Transition support to school*
 - S36 *Genetic testing and counselling*
 - S37 *Financial support*
 - S37 *Palliative care*
 - S37 *Bereavement support*
- S37 Recommendations

PUBLIC AWARENESS AND EDUCATION

S37

- S37 Introduction
- S37 Education for Parents
 - S38 *Internet resources*
 - S38 *Public awareness campaigns*
 - S38 *Increasing awareness of photoleukocoria*
- S38 Education for Physicians
- S38 Recommendations

REFERENCES

S39

GLOSSARY

S45

Stratégie thérapeutique du rétinoblastome Guide clinique canadien

COMITÉS S49

- S49 Comité d'orientation
- S49 Comité d'expertise
- S49 Réviseurs experts
- S50 Réviseurs experts internationaux
- S50 Coordonnatrice du projet
- S50 Consultante du projet

INTRODUCTION S51

LA MÉTHODOLOGIE S51

- S51 Élaboration des lignes directrices
- S52 Divulgations
- S52 Mise à jour des lignes directrices
- S52 Note aux lecteurs

LE DÉPISTAGE S52

- S52 Introduction
- S53 La présentation usuelle du rétinoblastome
- S53 Les autres causes de la leucocorie et du strabisme
- S53 La photographie avec flash permet souvent de dépister la photoleucocorie
- S53 L'examen clinique des possibilités de rétinoblastome
 - S53 *Le test du reflet rouge pour détecter la leucocorie*
 - S53 *Le test Hirschberg pour détecter le strabisme*
- S54 Les lignes directrices de l'examen de la vision
- S54 **Recommandations**

LES CARACTÉRISTIQUES ET LA CLASSIFICATION DES CENTRES DE RÉTINOBLASTOME S54

- S54 Introduction
- S55 Les soins primaires
- S55 Les centres de rétinoblastome
 - S55 *Le personnel*
 - S56 *Le soutien institutionnel de l'équipe multidisciplinaire du rétinoblastome*
 - S56 *L'examen sous anesthésie*
 - S56 *La thérapie focale*
 - S56 *La chimiothérapie*
 - S56 *La radiothérapie*
 - S57 *L'imagerie oculaire*
 - S57 *La radiologie*
 - S57 *Le consultation génétique*
 - S57 *La recherche*
- S57 La classification des centres de rétinoblastome
 - S57 *Les soins primaires du rétinoblastome*
 - S57 *Le centre secondaire du rétinoblastome*
 - S58 *Le centre tertiaire du rétinoblastome*
- S58 **Recommandation**

L'ORIENTATION ET LE DIAGNOSTIC S58

- S58 Introduction
- S58 L'orientation
- S59 Le diagnostic
 - S59 *Le diagnostic initial*
 - S59 *Le diagnostic confirmatoire*
- S59 **Recommandations**

L'ANALYSE GÉNÉTIQUE S59

- S59 Introduction
- S60 L'examen génétique
 - S60 *L'examen de l'enfant et des membres de la famille élargie pour améliorer la gestion de la maladie et la planification familiale*
 - S60 *L'examen génétique concentre les ressources en soins de santé là où il le faut*
 - S61 *La comparaison des coûts et avantages de l'examen génétique*
 - S61 *La conduite de l'examen génétique*
 - S61 *L'examen génétique du rétinoblastome unilatéral et non familial*
 - S62 *L'examen génétique du rétinoblastome bilatéral et unilatéral familial*
- S63 Les modalités de l'examen génétique
- S63 Comment déterminer ceux et celles qui devraient être examinés
 - S63 *Lorsque la mutation RB1 du propositus est inconnue*
 - S63 *Les cas de mutation RB1 de la lignée germinale*
 - S63 *Les cas allèles RB1 à pénétrance réduite*
- S64 Le prélèvement et l'analyse de la tumeur
- S64 Le conseil génétique
 - S64 *L'objet du conseil génétique*
 - S64 *La première consultation*
 - S64 *Le conseil suite à l'identification d'une mutation en lignée germinale chez le propositus*
 - S65 *Le conseil génétique lorsqu'aucune mutation RB1 tumorale est détectée dans le sang*
 - S65 *Le conseil génétique lorsqu'on ne trouve pas de mutation RB1 dans le sang du propositus unilatéral sans tumeur disponible*
 - S65 *Le conseil génétique lorsque la mutation n'est pas connue*
 - S65 *La diffusion des résultats de l'examen*
 - S65 *Le suivi à long terme*
- S65 **Recommandations**

LE TRAITEMENT S66

- S66 Introduction
- S66 La classification
- S66 Le traitement ophtalmologique
 - S67 *L'enucléation*
 - S68 *La thérapie focale*
- S69 La chimiothérapie

S69	<i>La chimiothérapie locale</i>	
S69	<i>La chimiothérapie systémique</i>	
S69	<i>La chimiothérapie néo-adjuvante et thérapie focale pour le rétinoblastome intraoculaire</i>	
S70	<i>La chimiothérapie néo-adjuvante après énucléation pour les caractéristiques pathologiques du risque élevé</i>	
S70	<i>La chimiothérapie pour le rétinoblastome extraoculaire et métastatique</i>	
S70	<i>Les soins de soutien pendant le traitement</i>	
S71	La radiothérapie	
S71	Les essais cliniques	
S71	Recommandations	
LE SUIVI		S72
S72	Introduction	
S73	Définitions	
S73	<i>Le suivi immédiat</i>	
S73	<i>Le suivi à long terme</i>	
S73	<i>Les effets tardifs</i>	
S73	<i>La survie</i>	
S73	Le suivi ophtalmologique	
S73	<i>L'examen sous anesthésie générale (ESAG)</i>	
S74	<i>Les visites à la clinique d'ophtalmologie</i>	
S74	<i>Le suivi de la cavité orbitaire énucléée</i>	
S74	<i>La réhabilitation de la vision et le soutien</i>	
S74	Le suivi en oncologie	
S74	<i>Le suivi général en oncologie</i>	
S75	<i>Les enfants qui n'ont pas été traités par chimiothérapie</i>	
S75	<i>Les enfants qui ont été traités par chimiothérapie</i>	
S75	<i>Les enfants avec caractéristiques de risques cliniques et pathologiques élevés dans l'œil énucléé</i>	
S76	<i>Les enfants avec caractéristiques de risques pathologiques extrêmement élevés dans l'œil énucléé</i>	
S76	<i>Les enfants avec propagation métastatique ou trilatérale du rétinoblastome</i>	
S76	Le suivi pour détection du rétinoblastome trilatéral ou du cancer secondaire non Rb	
S76	<i>Le conseil génétique sur le risque de lésion maligne secondaire non Rb</i>	
S76	<i>Les patients sans mutation RB1 de la lignée germinale</i>	
S76	<i>Les patients avec des mutations RB1 de la lignée germinale</i>	
S77	<i>Les patients avec des mutations RB1 de la lignée germinale traités par radiothérapie</i>	
S78	La survie	
S78	Recommandations	
LES SOINS PSYCHOSOCIAUX ET L'ACCÈS AUX SERVICES		S79
S79	Introduction	
S79	Les impacts psychosociaux du cancer pédiatrique	
S79	L'expérience du rétinoblastome	
S80	L'accès aux soins	
S80	Les composantes des soins psychociaux	
S80	<i>Le soutien au patient et à la famille – Modèle de soins centrés sur la famille</i>	
S80	<i>L'évaluation psychosociale structurée et les soins pendant le traitement</i>	
S80	<i>Le spécialiste des services éducatifs</i>	
S81	<i>Les moyens de communication</i>	
S81	<i>Les groupes de soutien</i>	
S82	<i>Le soutien psychosocial à long terme</i>	
S82	<i>La survie</i>	
S82	<i>Le soutien à la transition vers l'école</i>	
S82	<i>L'examen et le counseling génétiques</i>	
S82	<i>Le soutien financier</i>	
S82	<i>Les soins palliatifs</i>	
S83	<i>Le soutien lors d'un deuil</i>	
S83	Recommandations	
LA SENSIBILISATION ET L'ÉDUCATION DU PUBLIC		S83
S83	Introduction	
S83	L'éducation des parents	
S83	<i>Les ressources d'Internet</i>	
S84	<i>Les campagnes de sensibilisation du public</i>	
S84	<i>L'augmentation de la sensibilisation à la photoleuconcorie</i>	
S84	La formation des médecins	
S84	Recommandations	
RÉFÉRENCES		S39
GLOSSAIRE		S85

COMMITTEES

Steering Committee			
Brenda L. Gallie, MD, FRCSC University of Toronto Hospital for Sick Children and University Health Network Toronto, ON	Peggy Gronsdahl, BA, LLB CEO, President Canadian Retinoblastoma Society Saskatoon, SK	Helen Dimaras, PhD Global Retinoblastoma Hospital for Sick Children Toronto, ON	Nataly Weizblit, MD Ophthalmology Resident University of Toronto Toronto, ON

Expert Committee			
William Astle, MD, FRCSC Ophthalmology Department Calgary Health Region Hospital University of Calgary Calgary, AB	Nesan Bendali, RN Retinoblastoma Program Hospital for Sick Children Toronto, ON	Arvinder Bhal, RN Hematology/Oncology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Ella Bowles, BSc Graduate Student, University of British Columbia Bilateral Retinoblastoma Vancouver, BC
Andrew Budning, MD, FRCSC Ophthalmology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Anne Sophie Carret, MD, FRCSC Hematology/Oncology Department Montreal Children's Hospital Montreal, QC	Helen Chan, MB, BS, FRCPC, FAAP Hematology/Oncology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Albert Chudley, MD President Canadian Medical Geneticists Winnipeg, MB
Ian Clark, MD, FRCSC Ophthalmology Department University of Manitoba Winnipeg, MB	Bruce Crooks, MB, ChB, MRCP(UK) MRCPCH Pediatric Hematology/Oncology IWK Health Centre Halifax, NS	Robert Downie, MSc PhD student, Western Ont Hospital for Sick Children Ophthalmology Department Toronto, ON	Vasudha Erraguntla, MD, FRCSC Ophthalmology Department University of Saskatoon Saskatoon, SK
Jane Green, PhD Medical Genetics Faculty of Medicine Health Sciences Building St. John's, NL	William Halliday, MD, FRCPC Pathology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Patrick Hamel, MD, FRCSC Ophthalmology Department Montreal Children's Hospital University of Montreal Montreal, QC	Elise Héon, MD, FRCSC Ophthalmologist-in-Chief Hospital for Sick Children Toronto, ON
Gord Hope, PhD Program Coordinator Canadian Council for the Blind Brantford, ON	April Ingram Research Coordinator Department of Surgery University of Calgary Calgary, AB	Robert LaRoche, MD, FRCSC Head of Pediatric Ophthalmology IWK Health Centre Halifax, NS	Susan Leat, PhD, FCOptom Associate Professor School of Optometry University of Waterloo Waterloo, ON
Morgan Livingstone, MA, CCLS, CIMI Certified Child Life Specialist Certified Infant Massage Instructor Toronto, ON	Ashwin Mallipatna, MBBS MS Ophthalmology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Jeanne McKay, BA Office Manager Retinoblastoma Solutions Toronto Western Hospital Toronto, ON	Katherine Paton, MD, FRCSC Department of Visual Sciences University of British Columbia Vancouver, BC
Johane Robitaille, MD Ocular Oncology IWK Health Centre University of Dalhousie Halifax, NS	Laura Scott Lane, MSW, RSW Social Worker Alberta Children's Hospital Calgary, AB	Caron Strahlendorf, MD, MBBCH, FCP Pediatric Hematology/Oncology Children's & Women's Hospital of British Columbia Vancouver, BC	Roseanne Superstein, MD, FRCSC Pediatric Ophthalmology Montreal Children's Hospital Montreal, QC
Joanne E Sutherland, MS, CGC Genetic Counsellor Ophthalmology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Alissa Ulster, MSc, MSW, RSW Social Work Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Ale Valenzuela, MD Ophthalmologist Dalhousie University Halifax, NS	Luz Maria Vasquez, MD Ophthalmology Fellow Hospital for Sick Children Toronto, ON

Expert Reviewers			
François Bernier, BSc (Hon), BSc (Med), MD, FRCPC, FCCMG Departments of Medical Genetics & Medicine, University of Calgary Calgary, AB	Elaine Bragg Parent Advocate Edmonton, AB	Bernie Chodirker, MD Departments of Biochemistry & Medical Genetics University of Manitoba Winnipeg, MB	Lorne Clarke, MDCM, FRCPC, FCCMG Department of Medical Genetics University of British Columbia Vancouver, BC
Mary Connolly-Wilson, MEd, CCGC Genetic Counsellor & Patient Advocate Janeway Child Health Centre St John's, NL	Julie Gardiner Parent Advocate Toronto, ON	Sarah Johnson Advocate, Graduate Student University of Toronto Toronto, ON	Sabri Kourosh, MD, FRCOphth Department of Ophthalmology University of Alberta Edmonton, AB
Edmond Lemire, MD Division of Medical Genetics Royal University Hospital Saskatoon, SK	Michael O'Connor, MD, FRCSC Pediatric Ophthalmology Ottawa Hospital Ottawa, ON	Maria Pezzente Parent Advocate Toronto, ON	Emma Plant Parent Advocate St. Catharines, ON
Catharine Ramsey Parent Advocate Port Hope, ON	Lisa Simson Parent Advocate Concord, ON	Kirk Vandezande, PhD Managing Director, Retinoblastoma Solutions Toronto Western Hospital University Health Network Toronto, ON	

International Expert Reviewers			
Emily Chew, MD Deputy Director, Division of Epidemiology & Clinical Research National Eye Institute (NEI) Bethesda, MD, USA	Dietmar Lohmann, PhD Universitat Duisburg - Essen, Universitätsklinikum Essen Institut Fur Humangenetik Essen, GERMANY	Leslie Mackeen, BSc, OA, CRA Ophthalmic Imaging Specialist, Clinical Services Manager Clarity Medical Systems Pleasanton, CA, USA	A. Linn Murphree, MD Ocular Oncology Center Division of Ophthalmology Childrens Hospital Los Angeles Los Angeles, CA, USA
Manoj Parekular, MD Consultant Paediatric Ophthalmologist Birmingham Children's Hospital Birmingham, UK	Hugh Taylor, MD Professor & Managing Director Centre for Eye Research University of Melbourne Melbourne, VIC, AUSTRALIA		

Project Coordinator
Lucy Fuccillo University Health Network Princess Margaret Hospital Toronto, ON

Project Consultant
Cynthia Lank, BSc Medical Writer/Editor Halifax, NS

National Retinoblastoma Strategy

Canadian Guidelines for Care

INTRODUCTION

Retinoblastoma (Rb) is a rare and unique cancer that forms in the eyes of children, often before they are born. It is a complicated disease triggered by genetic mutations in one or more cells of the retina. The incidence of Rb is 1 in 15,000 live births,¹ with about 23 children being diagnosed in Canada each year. Untreated, Rb is fatal.

With timely screening, diagnosis, referral, treatment, and follow-up delivered in a systematic way by a multidisciplinary team, 98%²⁻⁴ of children with Rb are cured, many with useful vision.⁵ Canadian scientists are world leaders in the development of treatment and genetic analysis, yet many Canadian Rb families do not receive optimal care, due to inadequate knowledge of Rb in primary care settings, and wide variations in access to care. Early diagnosis is key to a successful outcome.

Access to care is one of the most difficult issues that Rb families must overcome. Specialists in Rb are available in only a few centres of excellence, so a patient's province of residence significantly affects access to high-quality Rb care. Variation in quality of care and access to care exposes Rb families to unnecessary risks, currently most evident as delay in diagnosis and unequal access to genetic testing. Most families are required to travel, some great distances, to receive appropriate care. However, not all provinces cover the costs associated with travel necessary to access care unavailable in the home province.

These challenges prompted the Canadian Retinoblastoma Society (CRBS) (a registered charity dedicated to addressing the needs of families who are affected by Rb), Rb families, and Rb experts from across the country to create the National Retinoblastoma Strategy (NRbS). The NRbS began as a discussion around the divergence in levels of care available across Canada. These guidelines form an integral part of that Strategy, as we meet our goal of ensuring every Canadian family impacted by the disease receives high-quality Rb care. These guidelines were created as a result of a unique partnership between experts in the fields of ophthalmology, oncology, genetics, social work, nursing, and other specialties from across Canada, as well as Rb survivors and their families. Together this group identified shortcomings in the Canadian healthcare system that result in less-than-optimal care being delivered to Rb families, and highlighted a national solution.

By agreeing upon and adopting a set of national guidelines, it is hoped that all affected families will benefit from

a more standardized approach, delivering a broad spectrum of specialist treatment according to an agreed-upon guideline document that is evidence-based where possible. Furthermore, this approach will facilitate data collection and the application of scientific methods to the disease and its treatment.

METHODOLOGY

Through consultation and personal communications between key stakeholders from across Canada, the National Retinoblastoma Strategy (NRbS) emerged as a novel approach to address inequalities evident for children with Rb and their families across the wide geography and jurisdictions of Canada. The core of the Strategy was identified to be comprehensive patient-centred and family-centred guidelines, developed using the best available evidence and expert opinion for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of Rb, and extending to broader needs, including geographical access to care, psychosocial resources for families, and health services with specific Rb expertise. As a first step, the Canadian Retinoblastoma Society (CRBS) undertook overall responsibility for the development of the *Canadian Guidelines for Retinoblastoma Care*. Future public and professional education will be based on these guidelines, and long-term feedback on their effectiveness will be assessed through measurement of outcomes for Canadian families.

Guideline Development

Where possible, the content of this document was developed in accordance with the Canadian Medical Association *Handbook on Clinical Practice Guidelines*⁶ and criteria specified in the 6 domains of the *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) Instrument*.⁷ These domains cover the following dimensions of guidelines: scope and purpose, stakeholder involvement, rigour of development, clarity and presentation, applicability, and editorial independence.

The objective of this document is to guide Canadian healthcare professionals and assist them to maximize early detection of Rb, improve access for families to a Canadian standard of care, and eventually minimize risk and optimize patient outcomes. To meet this objective, the Expert Committee which drafted this document included healthcare professionals, researchers and paramedical staff with expertise in the areas of screening, diagnosis, treatment, genetics,

psychosocial support, and follow-up, as well as Rb survivors and family members (see “Committee List”). Each author group identified the key clinical questions in their area, and undertook a comprehensive literature search to establish the evidence base for their topic and develop recommendations. In large part because it is a rare disease, Rb children have not benefited from the kinds of clinical trial research that has profoundly improved outcomes of pediatric cancer in general.^{8,9} No randomized clinical trials have been completed to assess clinical care of Rb.

Health benefits, risks and side effects of interventions were considered in formulating the recommendations. References used to support recommendations were evaluated according to criteria adapted from other published guidelines (Table 1).^{10,11} However, as discussed above, in the absence of high-quality evidence in the field of Rb research, many of the recommendations were, by necessity, based on consensus. Throughout the development of these guidelines, the Expert Reviewers (see “Committee List”) were consulted for their input and critique. All recommendations were reviewed by and approved by the Expert Committee. In the event of disagreement regarding wording, the consensus recommendations were reworked until all Steering and Expert Committee members were in agreement.

A draft version of the full document was reviewed by the International Expert Reviewers (see “Committee List”). Revisions were incorporated where relevant.

Disclosures

Funding for the development of the guidelines was provided by: Childhood Cancer Foundation, Candlelighters Canada, the Pediatric Oncology Group of Ontario, and the Canadian Ophthalmological Society. All committee members were volunteers and received no remuneration or honoraria for their participation in the guideline development process. Funding for translation of the guidelines from English to French was provided by the Canadian Ophthalmological Society. Funding for printing and dissemination of the guidelines was provided by a grant to the CRBS by the Institute of Human Development, Child and Youth Health and the Knowledge Synthesis and Exchange Branch of the Canadian Institutes of Health Research. All members declared they had nothing to disclose regarding any relationships with industry or other organizations.

Table 1. Criteria for assigning a level of evidence to recommendations

Level of evidence	Criteria
1	Randomized controlled trials (RCTs) (or meta-analyses) <i>without</i> important limitations
2	RCTs (or meta-analyses) <i>with</i> important limitations Observational studies (non-RCTs or cohort studies) with overwhelming evidence
3	Other observational studies (prospective cohort studies, case-control studies, case series)
Consensus	Inadequate or no data in population of interest Anecdotal evidence or clinical experience 100% agreement of Steering & Expert Committee members

Guideline Updates

A process to update the guidelines will commence within 3 years of publication of this version and will establish a 5-year cycle of guideline reassessment, in terms of new literature and studies, and renewed consensus. Updates may be published in the event of significant changes in evidence supporting the recommendations.

Notes to Readers

These guidelines are based on the best available evidence and expert opinion, and are intended to optimize patterns of clinical practice. They are not to be prescriptive or replace clinical judgement,⁶ nor restrict innovation. Healthcare professionals must always consider the needs, preferences, values, financial and personal circumstances of individual patients and work within the realities of their healthcare setting. Inequities in staffing, financial, equipment, and healthcare resources in different jurisdictions may impact upon physician and patient options and decisions. As the general nature of guidelines cannot provide individualized guidance for all patients in all circumstances, this document should not be used as a legal resource.⁶

SCREENING

Introduction

Early detection and immediate referral of children with retinoblastoma (Rb) increases the possibility of saving lives and eyes, and preserving useful vision. Vision screening in babies and children at appropriate ages and intervals, and screening of babies' eyes, may identify tumours at earlier stages, when more treatment options are available and the chance of cure is high. Moreover, healthcare costs are reduced, resources are redirected to high-risk patients, and unnecessary clinic visits and worry for unaffected family members are eliminated. The general population risk of developing Rb is approximately 1 in 15,000 live births.¹

This chapter will highlight the presenting signs and symptoms of Rb, and delineate an examination schedule to screen children for eye problems, intended to improve early detection of Rb in Canada.

Common Presentations of Retinoblastoma

Reviews of 100 Rb cases in the United Kingdom (UK)¹² and 1654 in the United States (US)¹³ showed that the most common presenting signs are **leukocoria** (white pupil) and **strabismus** (Table 2). Both exotropia (eye turned outward, temporal) or esotropia (eye turned inward, nasal) can be presenting signs for Rb. Less frequent signs are **changes in**

Table 2. Common presentation of retinoblastoma (based on Goddard et al.¹² and Abramson et al.¹³)

Presentation	% of cases ¹²	% of cases ¹³
Leukocoria	52	54
Strabismus	29	19
Change in Eye Appearance	10	5
Reduced Visual Acuity	9	4

eye appearance, such as heterochromia or red, painful, or watery eyes, or a change in the child's behaviour that indicates **reduced visual acuity** (e.g., not fixing or following in infants, clumsiness in ambulatory children). In the United States, a known family history of Rb resulted in early clinical surveillance for only 5%, who had a higher ocular survival rate than those with no family history, or those with family history who did not choose early clinical surveillance. Today, the standard of care is molecular diagnosis to identify infants at risk in each family (see "Genetic Analysis" chapter).

The ocular survival rate is significantly lower when the presenting sign is leukocoria (8.5% over 5 years), rather than strabismus (17% over 5 years).¹³ These results are similar to previous studies conducted in the US and other countries.¹⁴⁻¹⁷

Other Causes of Leukocoria and Strabismus

Conditions other than Rb can give rise to leukocoria, and also require management by an ophthalmologist: congenital cataract, persistent fetal vasculature, retinopathy of prematurity (ROP), coloboma, Coats' disease, toxocariasis, uveitis, and less well-known conditions such as Norrie disease. Some of these conditions may be diagnosed by routine screening (e.g., ROP screening in the premature baby population), and many require prompt treatment (e.g., a dense congenital cataract requires early extraction for optimal prognosis).^{18,19}

Flash Photography Often Detects Photoleukocoria

Photoleukocoria is evidence of leukocoria on a flash photograph, observed as a white reflection in the eye, instead of the usual "red-eye reflex." Many parents now notice the white reflex in family photographs and then seek medical attention. Often, parents today first learn about Rb on the internet, searching for information about the strange appearance in their child's photograph. Photoleukocoria is most often observed when children with Rb are photographed in dim light (usually indoors) using flash and with the red-eye reduction feature turned off. Though the presence of leukocoria is not diagnostic of Rb, it warrants urgent clinical examination by a medical professional, and Rb is the most serious diagnosis.

Clinical Examination for Possible Retinoblastoma

Red reflex test to detect leukocoria

In several surveys of US pediatricians, 94–98% of pediatricians self-report that they routinely use the red reflex test, yet studies show that more cases of Rb are first noticed by parents, not physicians.^{13,20} This could be due to the simple fact that family interacts with the child more often and has more opportunity to observe the child's eyes in various lighting and from different angles. It is essential that the red reflex test be performed correctly. Additionally, if the test is only performed in straight-ahead gaze, peripheral tumours might not be detected. Table 3 indicates the correct method for performing a red reflex test.

Hirschberg test to detect strabismus

A longer referral lag time was observed for patients presenting with squint/strabismus (median 7 weeks, range 1–80 weeks) than for leukocoria (median 1 week, range 1–48 weeks), decreased visual function (median 2 weeks, range 1–22 weeks), or change in eye appearance (median 1 week, range 1–8 weeks).¹³ This suggests that physicians don't immediately recognize strabismus as a sign that might indicate the need for urgent care. However, making a referral for Rb on the basis of a presenting sign of strabismus is difficult, since misalignment is quite common, observed in 50% of normal infants younger than 1 month old.²¹ However, the widespread opinion that strabismus is frequently observed in infants up to 6 months of age and will resolve itself is incorrect.¹²

The Hirschberg test, when performed correctly, is an accurate test of misalignment of the eyes of >10 prism diopters (Table 4). The age at which 90% of infants tested have aligned eyes ranges from 4 to 12 weeks.^{22,23} Slight misalignments are common in infants younger than 1 month old, and small angle or intermittent misalignment is likely to resolve before the age of 3–4 months. However, large misalignments are not common or likely to resolve, and should be referred to ophthalmology. A rare but very serious cause can be Rb.

Vision Screening Guidelines

Regular infant vision screening could result in earlier detection of Rb. A review of major Canadian and American pediatric and vision health association vision screening guidelines³³⁻⁴² revealed that only the Canadian Paediatric Society (CPS) explicitly mentioned exploring for signs of Rb through regular eye screening from birth to 5 years of age in their 1998 version of their recommendations, reaffirmed in 2007.⁴³ Though the 2009 version does not specifically

Table 3. Correct performance of the red reflex test (adapted from Abramson et al.¹³)

1. In a darkened room (to maximize pupillary dilation), a direct ophthalmoscope is focused on each pupil individually, 50 cm away from the eye. The red reflex obtained from each pupil is observed. It is useful to set the ophthalmoscope on +4 diopter setting for a focused image of the red reflex.
2. After each eye has been assessed separately, the eyes are viewed together with the child focusing on the ophthalmoscope light (Bruckner test) at a distance of 1 m. Any asymmetry in pupil colour, brightness or size warrants a referral. A white reflex is an ominous sign that warrants an urgent referral to an ophthalmologist to rule out Rb. (It should be noted that if the child is looking 15 degrees nasal to the path of the viewer, the optic nerve head can cause leukocoria, resulting in a false positive red reflex test.²⁴)
3. Dilated direct ophthalmoscopic examination may improve the ability to detect early Rb.²⁵ One drop of 0.5% cyclopentolate and one drop of 2.5% phenylephrine placed in both eyes 20–40 minutes before the red reflex test should provide an adequate pupillary dilation in those children with smaller resting pupil diameters.

Table 4. Conducting the Hirschberg test correctly²⁶⁻³²

1. A penlight or ophthalmoscope light is held approximately 25–40 cm from the child and the position of the corneal reflections is estimated.
2. Corneal reflections usually appear slightly nasally, compared with the centre of the pupil.
3. An asymmetry between the 2 eyes in the position of the reflections denotes misalignment.

mention Rb⁴⁴, the CPS is still the only organization, to our knowledge, to recommend eye examination from 6 months to one year of age, the ideal time to detect Rb, as most cases present around 1.5–2 years of age (Table 5). Since many children are not seen by pediatricians who are members of the CPS, but by other medical professionals such as family and general practitioners, we reiterate the CPS guidelines.

SCREENING—RECOMMENDATIONS

1. We recommend that all infants and children in whom someone has observed a white pupil (either in person or in a photograph) have a full dilated-eye examination including red reflex test within 72 hours by an ophthalmologist or medical practitioner who is fully aware of the importance of leukocoria as a sign of Rb [*Consensus*].
2. We recommend that any child with strabismus or suspected strabismus be seen by the child's pediatrician or family doctor:
 - a. We recommend that the red reflex test be applied to any child with strabismus or suspected strabismus [*Consensus*].
 - b. We recommend urgent referral (within 72 hours) to an ophthalmologist of any child with strabismus or suspected strabismus and an abnormal red reflex [*Consensus*].
 - c. We recommend that appointments with ophthalmology or tertiary Rb centres should be given within 72 hours for the above signs of abnormality, which constitutes an emergency (see "Referral and Diagnosis" chapter) [*Consensus*].
3. We support the recommendations of the Canadian Paediatric Society⁴⁴ with respect to the suggested timing of vision screening for the general population [*Consensus*].

Table 5. Vision screening guidelines from the CPS ⁴⁴	
Age	Screening Guideline
Newborn to 3 months	A complete examination of the skin and external eye structures including the conjunctiva, cornea, iris, and pupils. An inspection of the red reflex to rule out lenticular opacities or major posterior eye disease. Failure of visualization or abnormalities of the reflex are indications for an urgent referral to an ophthalmologist. High-risk newborns (at risk of retinopathy of prematurity and family histories of hereditary ocular diseases) should be examined by an ophthalmologist.
6 to 12 months	Conduct examination as above.
	Ocular alignment should again be observed to detect strabismus. The corneal light reflex should be central and the cover-uncover test for strabismus normal.
	Fixation and following a target are observed.
3 to 5 years	Conduct examination as above. Visual acuity testing should be completed with an age-appropriate tool.
6 to 18 years	Screen as above whenever routine health examinations are conducted. Examine whenever complaints occur.
All children should be screened in their preschool years for amblyopia or its risk factors, as well as for ocular diseases that may have serious consequences, such as Rb and cataracts. It remains the responsibility of the child's pediatrician to ensure that these tests are performed by the most qualified personnel. ⁴⁵	

FEATURES AND CLASSIFICATION OF RETINOBLASTOMA CENTRES

Introduction

Since retinoblastoma (Rb) is so rare, it is important that the few new Canadian Rb diagnoses each year be managed by multidisciplinary teams that have the necessary resources and extensive ongoing experience in treating and managing patients with Rb. In this chapter, human resources, equipment, and facilities needed for optimal care of Rb in Canada are outlined. The recommended and mandatory resources (i.e., expertise of healthcare professionals, service delivery, equipment, and human resources) are defined for primary, secondary, or tertiary level Rb centres. Each level plays a significant and unique role in ensuring effective and timely referral, and management of Rb patients and their families as close to home as possible to still achieve optimal outcome.

Primary Healthcare

Typically, parents or healthcare professionals, such as family doctors and pediatricians, first note signs or express suspicion of Rb. Today, parents often search the internet and identify signs they have noted in the child to be consistent with Rb. These parents sometimes bypass their primary healthcare provider altogether, opting instead to take their child to a hospital emergency room. Rarely, primary healthcare professionals, including family doctors, pediatricians, optometrists or community-based ophthalmologists, first notice Rb during well-baby screening procedures. More often, parents bring their observations and even their concerns about the signs of possible Rb in their child to the attention of their primary caregivers. Primary healthcare professionals need to be aware of a family history of Rb and to recognize the need to refer such children urgently for assessment and surveillance.

Retinoblastoma Centres

Since the care of children and families with Rb is complex and the disease is rare, specialized centres are distributed across Canada, where expertise is focused. The complex treatment required to achieve good outcomes is best delivered in such centres. We list the human and physical resources that can optimize care of children with Rb and their families. We summarize the suggested resources for secondary and tertiary Rb centres (Fig. 1).

Personnel

Ophthalmic specialist

An ophthalmologist and (or) retinal specialist in the community may confirm the diagnosis of the primary referring doctor/centre. They can suggest the International Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC) (see "Treatment" chapter) of disease severity⁴⁵ that applies to each eye, and flag any risk factors for spread of tumour outside the eye.

Retinoblastoma specialist

A pediatric ophthalmologist, retinal specialist or ocular oncologist (and sometimes more than one, working as a team) with specific experience in the management of Rb will manage the ongoing care of children with Rb.

The primary treatment for unilateral Rb is removal (enucleation) of the affected eye. A surgeon with special interest in Rb will know the process for harvesting tumour for genetic studies after removal of the eye.

Specific training in overall management of Rb will include knowledge about and experience with focal therapy.

Pediatric oncologist and radiotherapist

A pediatric oncologist(s) dedicated to the treatment of Rb patients will participate in the care and lead management when chemotherapy is required. They will evaluate cerebrospinal fluid (CSF) and bone marrow when the child is at risk for metastatic disease. The oncologist actively recruits patients who need chemotherapy to suitable multicentre clinical trials, as available. A radiotherapist will become part of the team when required.

Pediatric anaesthetist

The pediatric anaesthetist is also a key team member since Rb patients need frequent examinations under anaesthesia (EUAs). Familiarity with one or more anaesthetists reduces parental and child's anxiety and facilitates smoother functioning of OR lists.

Geneticist and genetic counsellor

The geneticist (a physician with specialization in genetics) works with the genetic counsellor (paramedical staff) to provide clinical genetic services for Rb patients and families.

Radiologist

The availability of an experienced radiologist to interpret MRI and (or) CT images upon presentation and follow-up (see "Treatment" and "Follow-up" chapters) is vital.

Ocularist

An ocularist is an eye-care professional who makes and fits custom prosthetic eyes. When the socket has healed after enucleation, the ocularist takes an impression mould of the eye socket and creates the prosthesis to match the other eye for optimal cosmetic appearance. The ocularist also helps patients and parents learn to handle the eye and keep it clean.

Pathology

An ocular pathologist will fully evaluate the optic nerve, sclera, choroid, and anterior segment for evidence of risk of tumour spread outside the eye. Laboratory personnel should be experienced and comfortable with handling globes (eyes). Timely fixation and preparation of pathology slides of the enucleated eye are important for pathological confirmation of the diagnosis and evaluation of risk of extraocular extension.

Similar expertise is required to evaluate CSF and bone marrow for metastatic disease in children at risk.

Social worker/Psychosocial support

A specifically dedicated social worker helps Rb families cope with the emotional and financial implications of a new cancer diagnosis, providing counselling to facilitate coping with the crisis, adjustments, support and resource management, and education about Rb and the treatment process. Psychosocial support includes palliative care and bereavement support for end-of-life patients and their families respectively (see "Psychosocial Care and Access to Services" chapter).

Child life

Child life is specialized psychological support focusing on the distinct needs of young patients, and promotes effective coping skills and optimum development through play, preparation, education, and self-expression activities that are based on natural child development. A child life specialist is useful as a full participant in the multidisciplinary Rb

Characteristic	Secondary Rb Centre ≥ 1	Tertiary Rb Centre ≥ 3
Number of new Rb patients / year		
Medical school Personnel		
Ophthalmic specialist		
Rb specialist		
Back-up ophthalmologist		
Pediatric oncologist		
Radiotherapist		
Pediatric anaesthetist		
Genetic counsellor/Geneticist		
Radiologist		
Referral to an ocularist		
Pathologist with Rb expertise		
Social worker/psychosocial support		
Child life specialist		
Clinical coordinator		
Surgical capacity		
Examination under anaesthesia		
Capacity to perform enucleations		
Dedicated Rb operating room time		
Focal therapy		
Laser therapy		
Cryotherapy		
Chemotherapy		
Radiotherapy		
Imaging		
Imaging expertise		
RetCam™		
B-scan 2D ultrasound		
Ultrasound biomicroscopy (UBM)		
Fluorescein angiography		
Radiology		
MRI		
CT		
Genetics		
Ability to send samples for genetic testing		
Ocular screening of proband's family		
Research leadership		
Clinical trials		
Basic science research		

Recommended Mandatory

Figure 1—Optimal staffing and resources for secondary and tertiary Rb centres.

team, although today this key component may not be available outside major oncology centres.

Institutional support for multidisciplinary retinoblastoma team

Institutional support enables efficient functioning of a multidisciplinary retinoblastoma team, especially in centres that manage many Rb patients. For example, such centres will have dedicated operating room time specifically for Rb children, and team resources to promote long-term support for families.

Examination under anaesthesia

Full dilated-eye examination to detect (and treat) tumours in infants and young children requires the administration of a general anaesthetic. The timely availability of operating room staff for examination under anaesthesia (EUA), including nurses and anaesthesiologists, is standard for Rb centres.

Focal therapy

Laser therapy

Most centres use transpupillary 532-nm or 810-nm lasers through the indirect ophthalmoscope in the management of Rb tumours. The 1064-nm laser is useful for thick and recurrent tumours after chemotherapy. Both the infrared lasers (810 nm and 1064 nm) can also be delivered trans-sclerally.

Cryotherapy

Cryotherapy is used to treat tumours anterior to the equator of the retina or to increase access of chemotherapeutic drugs into the vitreous (pre-chemotherapy cryotherapy)⁴⁶ (see “Treatment” chapter).

Chemotherapy

Many pilot studies of chemotherapy to treat Rb have been reported, but have yet to be validated by randomized controlled trials.⁴⁷ Treatment of bilateral Rb currently involves chemotherapy with carboplatin, etoposide, and vincristine, with or without additional cyclosporine A. Medical staff (including oncologists, nurses, and pharmacists) experienced in the use of these drugs for treatment of Rb supervise this therapy (see “Treatment” chapter).

Radiotherapy

Radiotherapy is not commonly used now for primary treatment of Rb. When other means of saving the last remaining eye have failed, external beam radiation (EBR) may be given, preferably with modern precision to minimize dose to bone. Radioactive plaque therapy (brachytherapy) is occasionally useful for specific primary or recurrent focal tumours.

Ocular imaging

The wide-angle digital retinal camera, RetCam™, has

become standard in Rb treatment centres worldwide to capture high-resolution images of the posterior and peripheral retina in children for sequential comparison of tumour progression or regression over time. Scleral depression, in combination with RetCam™ imaging, allows documentation of tumours up to the ora serrata. When used by an experienced imaging specialist, the RetCam™ can better detect Rb tumours at an early stage, when treatment required is minimal, than the indirect ophthalmoscope. Fluorescein angiograms with the RetCam™ reveal areas of tumour vascularization. Regular B-scan 2D ophthalmic ultrasound is an important tool to document intraocular calcification as strong evidence supporting a diagnosis of Rb. High frequency ultrasound such as ultrasound biomicroscopy (UBM) is particularly useful to assess anterior disease behind the iris, where it cannot otherwise be observed. Often the clinicians operate the imaging tools, but some centres employ imaging specialists who contribute valuable expertise to the team. The digital capture capability of the RetCam™ and ultrasound devices allows ophthalmologists to overcome distance, and easily consult with each other in difficult or challenging cases through telemedicine.

Radiology

The characteristic calcification within the Rb tumour is well detected by the widely available B-scan 2D ocular ultrasound. While computed tomography (CT) has previously been widely used in assessing eyes with large tumours for extraocular disease, it is now recognized that the radiation dose delivered by CT scan may increase risk of secondary non-Rb malignant neoplasms in children with *RBI*^{+/−} germline mutation (see “Genetic Analysis” chapter).^{48,49} Magnetic resonance imaging (MRI) of the head and orbits is therefore now preferred to image Rb upon presentation due to increased image resolution and avoidance of radiation, although it is generally less easy to access. MRI of the head and orbit confirms the Rb intraocular tumour, evaluates the extent of the Rb and screens for trilateral intracranial tumour.^{50,51}

Genetic counselling

Rb-specific genetic counselling requires detailed knowledge of the biology of Rb and the interpretation of *RBI* mutation test results and implications. Blood and (or) tumour are sent to a reference laboratory with published high sensitivity for *RBI* testing (see “Genetic Analysis” chapter). Multidisciplinary centres interpret the results and direct the management of the child based on the results. Family members who carry the germline mutation, or whose risk of developing Rb is not clarified by genetic testing, are examined for Rb or retinoma.

Research

Research and academics are major activities of some Rb centres. The capacity for participation in multicentre

clinical trials and initiation of local Rb research in a variety of disciplines are important for training Canada's future Rb specialists, allied health professionals and basic scientists in all fields of relevant expertise, and at various levels (i.e., nurses, social workers, medical students, residents, clinical fellows, graduate students, and postdoctoral fellows).

Classification of Retinoblastoma Centres

Classification of Rb centres is based on the experience within Canada of the components required to optimize care for children with different levels of Rb severity and complexity.

Primary retinoblastoma care

Primary Rb care occurs in the office of a family doctor, pediatrician, optometrist or community-based ophthalmologist, at which the first signs of Rb are recognized and a referral is made to a secondary Rb centre.

Secondary retinoblastoma centre

A secondary Rb centre is a medical teaching hospital that has adequate resources and experience (including equipment and trained personnel) for treatment of unilateral Rb patients and diagnosis and follow-up of more complex cases. Secondary Rb centres are expected to diagnose ≥ 1 new patient(s) per year. Mandatory and recommended resources for secondary centres are outlined in Figure 1.

Once primary care refers a child with the potential diagnosis of Rb, the secondary Rb centre will establish the diagnosis and develop the initial treatment plan, often in consultation with a tertiary Rb centre.

Secondary centres will refer bilateral Rb cases to tertiary Rb centres, but participate in the care of bilateral cases when the initial treatment plan is developed with the tertiary Rb centre (see "Referral and Diagnosis" chapter). A social worker assigned specifically to Rb families is recommended at secondary centres, especially when the secondary centre will participate in shared management and follow-up of bilateral cases.

Tertiary retinoblastoma centre

A tertiary Rb centre within a teaching hospital has all of the characteristics mandatory in secondary centres, in addition to adequate resources and experience (including equipment and trained personnel) for treatment of bilateral (and rare trilateral) Rb patients (Fig. 1). Tertiary centres typically see ≥ 3 new Rb patients per year. Rb patients at tertiary Rb centres will be managed by a multidisciplinary Rb team, including ophthalmologists, oncologists, social workers, nurses, imaging and child life specialists. The institution will allocate appropriate resources specifically in support of the multidisciplinary team.

FEATURES AND CLASSIFICATION OF RETINOBLASTOMA CENTRES—RECOMMENDATION

1. We recommend that Rb treatment centres in Canada be classified as secondary and tertiary Rb centres, and be staffed, organized, and equipped according to the criteria outlined in Figure 1 [*Consensus*].

REFERRAL AND DIAGNOSIS

Introduction

These referral guidelines for Canada are intended to encourage immediate referral upon suspicion of retinoblastoma (Rb). Early and immediate referral to the appropriate healthcare professional(s) is essential for timely diagnosis and good treatment outcomes in the care of Rb families. Late referral and delayed diagnosis result in difficult-to-treat large tumours, blindness, extraocular disease, and mortality. Family members of Rb patients are also at risk when genetic testing and counselling are delayed.⁵² There is evidence that earlier diagnosis improves treatment outcomes.¹³

The primary care physician plays a critical role in the referral process. Secondary and tertiary Rb centres further establish the diagnosis and develop the initial treatment plan. These guidelines aim to inform clinicians on when, where, and how soon to refer a patient with suspected Rb. While this referral strategy generally already exists in Canada, the process is now formalized in this document as a guideline. Furthermore, these guidelines outline the processes to establish a diagnosis of Rb.

Referral

The primary healthcare practitioner is responsible for making the initial referral with the possibility of a diagnosis of Rb. The primary care practitioner ideally continues with all other standard (i.e., non-Rb) baby or child healthcare and participates in ongoing long-term follow-up.

However, in an interview of parents of 100 Rb patients in the UK, 55% had to consult >1 primary healthcare professional before obtaining a referral to an ophthalmologist, with 19% consulting with >2 primary healthcare professionals.¹² The referral lag (time between the initial visit with a primary healthcare professional and appointment with an ophthalmologist) was a median of 2 weeks (range 1–80), with 49% patients seeing a specialist within 1 week. Even still, about one-quarter (23%) waited >8 weeks (up to over a year for 2/23 patients) before seeing a specialist. This had serious consequences for some patients, although referral lag time did not affect the likelihood of enucleation being used as primary treatment. Patients who required adjuvant therapy to treat spread of tumour outside the globe had a significantly higher referral lag time (median 27 weeks, range 2–61) than those with no evidence of tumour spread (median 8 weeks, range 1–94).

Thus, whenever there is any possibility of Rb, immediate

referral by the primary care practitioner to a secondary or tertiary Rb centre is indicated.⁵³ This referral is urgent (i.e., within 72 hours or as soon as physically possible). Whether the referral is made to a secondary or tertiary Rb centre may be determined by the specific geographic situation, the expertise required and available, and the severity of the disease. For example, unilateral Rb cases can be referred to either a secondary or tertiary Rb centre, depending on the severity of disease and geographical proximity to the centre. Bilateral and advanced, complicated unilateral cases may be immediately referred to tertiary Rb centres or to secondary Rb centres from which they may subsequently be referred on to tertiary care (Fig. 2).

Diagnosis

Initial diagnosis

The diagnosis of Rb may be suspected by the primary care professional. An urgent referral is indicated, whenever the primary care professional is suspicious of a diagnosis of Rb, on the basis of presentation with signs of leukocoria or strabismus, or a suspicious screening exam (see “Screening” chapter).

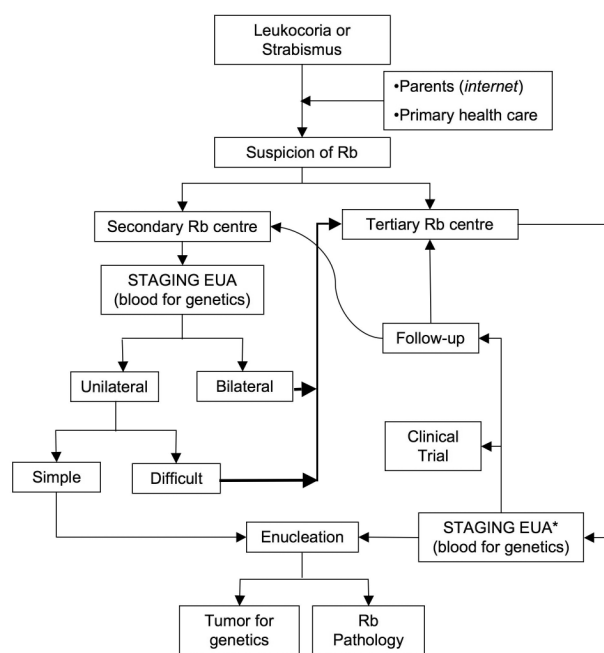
Confirmatory diagnosis

Confirmation of the Rb diagnosis at the secondary or

tertiary Rb centre requires a retinal examination with full pupillary dilation, the standard of care for a child referred with leukocoria. Confirmatory diagnosis, determination of the extent of the disease, and assignment of IIRC group is accomplished at the examination under anaesthesia (EUA) by a team of experts based on the distinct clinical features of Rb. Other imaging tools can help confirm diagnosis, but unlike other cancers, pathology is not required, since opening the eye to obtain a biopsy would risk tumour spread beyond the eye, endangering the life of the patient. If the affected eye is enucleated, it is then possible to obtain pathologic confirmation of the clinical diagnosis. Obtaining such confirmation is not feasible for non-enucleated eyes.

REFERRAL AND DIAGNOSIS—RECOMMENDATIONS

1. We recommend that any child with signs consistent with Rb be referred to an ophthalmologist or optometrist to receive a full retinal examination with dilated pupil and have a detailed history taken to confirm or rule out a diagnosis of Rb [*Consensus*].
2. We recommend that secondary and tertiary centres accept direct referrals with suspicion of Rb from primary healthcare providers, such as optometrists and family practitioners [*Consensus*].
3. We recommend that primary healthcare providers immediately refer all Rb cases to a secondary or tertiary Rb centre [*Consensus*].
4. We recommend that all children referred with any possibility of Rb be seen within 72 hours, or as soon as possible, at the secondary or tertiary Rb centre for thorough ocular and systemic examination to confirm or rule out a diagnosis of Rb. (If a secondary or tertiary Rb centre is not easily accessible, the patient should be referred immediately first to a pediatric ophthalmologist or retinal specialist or local ophthalmologist or, if they cannot be reached, to an emergency department.) [*Consensus*].
5. We recommend that difficult unilateral cases (e.g., very young child; potential to save the eye; unilateral multifocal and (or) germline *RB1* mutation), or risk for extraocular disease and bilateral cases be referred from a secondary centre to a tertiary centre [*Consensus*].
6. We recommend that any child with high-risk pathological features (see “Follow-up” chapter) be referred to tertiary centre [*Consensus*].
7. We recommend that the Rb centre promptly inform the referring physician of the diagnosis, management, and outcome of the referral, and invite the referring physician to remain involved with the non-Rb care and follow-up of the child, as appropriate [*Consensus*].
8. We recommend that in order to reduce risks associated with radiation exposure, all children with Rb have an MRI of the head and orbits at diagnosis, rather than a CT scan, if possible, to check for evidence of intracranial cancer and the extent of the disease [*Consensus*].



Rb = retinoblastoma
EUA = examination under anaesthesia
* = regular EUA if staging already done (referral)

Figure 2—Referral algorithm for retinoblastoma cases in Canada. Rb cases can be referred to secondary or tertiary centres. Secondary centres will only care for simple unilateral cases, and must refer difficult unilateral and bilateral cases to tertiary centres. Tertiary centres can treat both unilateral (not shown) and bilateral cases, and share follow-up care with secondary centres for referred cases.

GENETIC ANALYSIS

Introduction

Genetic testing for mutation of the *RB1* gene is key to predicting disease, reducing risks, and monitoring cancer progression. Retinoblastoma (Rb) is considered to be a “genetic” eye cancer, since almost 50% of affected children carry a heritable (germline), predisposing, *RB1* mutation.⁵² Ninety percent of the *RB1* germline mutations are **new** in the first affected child (the proband) and were not inherited from the parents. However, each child born to a person with a germline *RB1* mutation has a 50% risk of inheriting the mutation. Although 90% of persons with a germline *RB1* mutation will develop Rb, 10% will develop no tumours and will be unaffected carriers. However, their children will be at risk of developing Rb, even if the parent did not (Fig. 3). Genetic counselling of Rb families is therefore complex, and must rely on accurate interpretation of clinical and molecular data in order to achieve the goal of decreasing the burden of this disorder in both the immediate and extended family.

The role of *RB1* gene mutation in the development of Rb is unambiguous.⁵⁴⁻⁵⁶ Mutations in both *RB1* alleles are necessary for development of Rb; one mutation may be a germline mutation or a somatic mutation; the second mutation is always somatic, occurring in the retinal cell that progresses to form the tumour. Application of this knowledge to individual families significantly enhances the outcome for children who can be predicted before birth to be affected: their chance of a lifetime of good vision increases; the risk of death from Rb decreases; the

intensity and invasiveness of required therapy is reduced; and healthcare costs are lower in the short and long term. Canadian research has contributed significantly to this knowledge base. Canadian Rb families need this science to be used in their care.

Genetic Testing

Testing the child and extended family members to improve disease management and family planning

Relatives of children affected by Rb (parents, siblings, cousins, and offspring) are also at risk of developing Rb and other cancers. Therefore, it is important to proceed with molecular genetic testing to determine if a heritable *RB1* mutation is present. Once a germline mutation is identified in the proband, at-risk family members can be tested for the precise *RB1* mutation and counselled regarding their risks, and if necessary, early tumour surveillance can be initiated. Depending on the type of *RB1* mutation, 20–100%⁵⁷ of persons with germline *RB1* mutations develop Rb, usually in both eyes. For this reason, genetic testing is important for the immediate medical management of Rb; by identifying children at risk prior to detection of tumours, knowledge of the *RB1* mutation supports the requirement for early and aggressive tumour surveillance in order to institute early therapy to optimize outcomes. Failure to identify Rb tumours at the earliest time and smallest possible size compromises visual outcome, and increases the risk of tumours spreading beyond the eye. This is associated with a poorer outcome and requires more aggressive therapy, which is inherently associated with increased risks for the patient.

Prenatal diagnosis enhances early management of Rb-affected infants. Obstetrical ultrasound can visualize large intraocular Rb in the fetus as early as 33 weeks gestation. Even if there are no ultrasound-detectable tumours, there is a 50% risk of visually threatening small posterior Rb by 36 weeks gestation.⁵⁴ Therefore, in consultation with obstetrics, medical genetics and pediatrics, premature delivery at 36 weeks’ gestation of infants shown to carry a *RB1* mutant allele may be recommended for the earliest possible diagnosis and treatment of Rb.

Determination of the *RB1* status is also important for the healthcare of adult relatives. Persons with *RB1* germline mutations have a greater than usual lifetime risk for other malignancies, including osteosarcoma, sarcoma, melanoma,⁵⁸ lung cancer,⁵⁹ and other tumours.⁶⁰ Radiation therapy greatly increases this risk, especially for brain tumours and sarcomas, particularly when given to children under 1 year of age.⁶¹ Timely identification of adults at risk for secondary non-Rb cancers supports increased patient and healthcare worker awareness to minimize exposure to radiation and achieve early detection and intervention in order to reduce morbidity and mortality (Fig. 5).

In addition to its critical role in the acute care of Rb

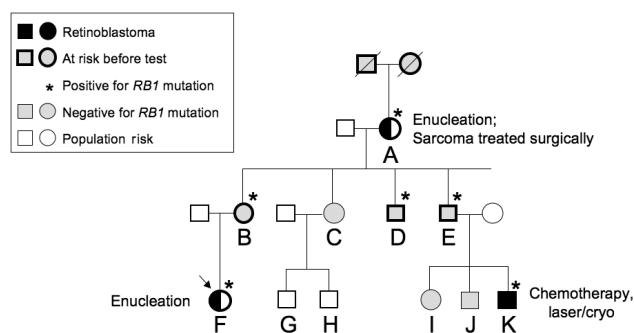


Figure 3—Pedigree with low-penetrance *RB1* mutation. A grandmother (A) with unilateral Rb had no knowledge of her own diagnosis or genetic risk. When her granddaughter, F, was born with unilateral Rb, an *RB1* mutation was identified that was shown to be weak, and only partially inactivated the Rb protein. Three of A’s 4 children (B, D, E) were found to carry the same mutation, but showed no sign of Rb or the benign precursor, retinoma. Two grandchildren (I, J) were tested and shown to not have the mutation. Two grandchildren (G, H) did not need testing because their parent (C) was unaffected. The sixth grandchild (K) was diagnosed to be a carrier of the mutation when the mutation was identified in his cousin, F, and was cured of bilateral Rb by chemotherapy and focal therapy. Because the grandmother (A) was aware of the risks for secondary non-Rb cancer, the sarcoma she developed at age 59 was diagnosed early enough for surgery to be effective.

families, *RB1* genetic testing underpins genetic counselling and enables informed family-planning decisions. Genetic counselling is key, since accurate knowledge of Rb encourages parental understanding of risk, and supports early diagnosis and optimized health outcomes for children.⁶²

Genetic tests focus healthcare resources where they are needed

Children who carry a germline *RB1* mutation are at high risk of developing vision- and life-threatening Rb. The first affected child in a family (the proband) cannot be anticipated, and is usually discovered only when large tumours are present. However, this child is at risk of developing other Rb tumours in the same or other eye. In order to find Rb at the earliest possible age, children at risk (proband and infant relatives) should be routinely examined (either awake or under general anaesthetic) frequently in the first 3 years of life, with depression of the sclera to visualize the entire retina. Rb diagnosed by such surveillance usually requires only focal therapy (laser and cryotherapy) since tumours are detected when they are very small, without the need for more aggressive systemic therapies such as chemotherapy or radiation.

In the absence of knowledge of their *RB1* status, infant relatives receive an extensive series of examinations, many under general anaesthetic, with its inherent risks.^{54,56,63} When the *RB1* status of the proband is known, the precise status of each relative can be determined. Since 90% of probands have either new germline mutations or no *RB1* germline mutation, the majority of relatives will be shown to not carry the *RB1* mutation. Offspring of individuals shown to not carry the family's *RB1* mutations have the same risk of developing Rb as anyone else in the general population.

Comparative costs and benefits of genetic testing

A cost-benefit analysis done in 1994 at the Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada, predicted that direct costs savings from avoiding unnecessary examinations substantially exceed the one-time cost of molecular testing for a typical Rb family.⁶³ In a subsequent study, direct clinical costs were estimated for a randomly selected sample of 20 Ontario Rb families by adjusting Noorani's estimates for inflation. The *RB1* mutations for 18 of the 20 families were identified; mutations for 2 families had not been found at the time of the study. Then, assuming conventional screening for at-risk relatives if genetic analysis is not available (3 clinic exams and 7 examinations under anaesthesia [EUAs] during the first 3 years of life for each relative), genetic testing was shown to save \$7000 per family on average.

Actually, net savings are even higher than these conservative analyses,^{54,63} for 3 reasons. First, direct costs borne by families (with genetic testing, families make fewer visits to hospital, reducing time off work, travel costs, and family stress) were not evaluated. Second, the analyses also ignore benefits from genetic testing to generations not yet born,

who under conventional screening would be considered at risk. Third, significant technological advances continue to be made in molecular analysis that increase test sensitivity and reduce the cost of testing, while clinical wage expenses have increased.

These data strongly support redirecting economic resources to molecular diagnosis in Rb.

Conducting genetic testing

The clinical evidence that a child may or may not have a germline *RB1* mutation is first evaluated. If both eyes are affected, the child almost certainly carries an identifiable *RB1* mutation in the blood. However, for all Rb patients, it is important to preserve the tumour so that high-quality deoxyribonucleic acid (DNA) can be obtained for later study, if blood studies do not reveal an *RB1* mutation. Genetic testing should be conducted in a laboratory certified in clinical molecular genetics with demonstrated sensitivity and turnaround time to identify *RB1* mutations.

Genetic testing for unilateral, nonfamilial retinoblastoma

In individuals with unilateral, nonfamilial Rb, there is only a 15% chance that an *RB1* mutation exists in blood. However, since the sensitivity of *RB1* mutation detection is so high (95%), testing blood from unilateral patients, harvested as early as the first EUA, has a 95% chance of identifying a germline *RB1* mutation if it is there. If no *RB1* mutation is found in the child's blood, further studies are conducted on tumour tissue, when available, with the intent to identify the 2 *RB1* mutations in the tumour. The patient's blood is then screened for the presence of these *RB1* mutations. If no tumour is available, a negative result on blood reduces the chance of a mutation from 15% to less than 1%. These children are repeatedly examined in the clinic for potential development of retinoblastoma in their normal eye, but do not require examination under anaesthetic. The offspring of such patients also do not require anaesthetics for tumour surveillance, but only clinic visits, since their risk for tumour is very small.

In some cases, an *RB1* mutation that has arisen in the early embryo is present in only a fraction of cells, a phenomenon described as "mosaicism."⁶⁴ Therefore, even though the *RB1* mutations of the tumour may not be detectable in blood, patients with unilateral Rb still require ongoing tumour surveillance for the normal eye, because they could be mosaic for an unidentified germline mutation.⁶⁴ However, the risk is small enough that these examinations can be conducted less frequently and awake, and without anaesthetic.⁶⁵

Therefore, as long as the laboratory has demonstrated that 90% of *RB1* mutations can be identified, a negative result means risks are low enough that EUAs can be avoided. Since mosaicism cannot be inherited, all antecedent relatives are cleared of risk, and future offspring of the proband can be tested to determine if they have inherited the same *RB1* mutant allele tumour as their parent's tumour. For

85% of unilateral, nonfamilial Rb, absence in the blood of the *RB1* mutations identified in the tumour of the proband clears all relatives of the need for molecular testing, except for future offspring (Figs. 4 and 5, Table 6). The 15% of unilateral, nonfamilial patients who are found to carry an *RB1* mutant allele require the same surveillance and management as bilateral, germline cases.

Rb tumour or DNA may be unavailable in an adequate form from a unilateral, nonfamilial Rb proband for many reasons. For example, the eye may have been removed many years ago and not preserved for DNA studies. Alternatively, the affected eye may not have been surgically removed, so there is no tumour specimen available.

Ideally, DNA should be extracted from fresh tumour, or the tumour should be flash frozen to enable sufficient good-quality DNA to be extracted later. DNA isolated from tumour tissue fixed in formalin and embedded in paraffin is fragmented and is suboptimal for analysis. When *RB1* testing is performed in a laboratory with documented high sensitivity to find *RB1* mutations, testing blood without tumour is also useful. Finding a mutation moves the proband into the category of germline Rb. Not finding a mutation reduces the risk that one exists from 15% (pretest risk) to 1.5% if the laboratory sensitivity to find any *RB1* mutation is 90%.

Genetic testing for bilateral and unilateral familial retinoblastoma

Most bilateral cases of Rb are considered to carry a heterozygous *RB1* germline mutation, since it is unlikely for 2 rare somatic mutations to occur in multiple fetal retinal

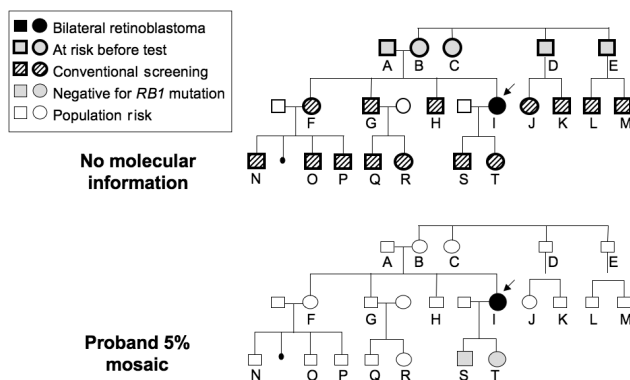


Figure 4 –Comparison of screening with and without knowledge of *RB1* gene status. Individual I (proband, arrow) developed bilateral Rb in infancy. The pedigree shows numerous persons at risk (F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T). Seven infants underwent surveillance 43 clinic visits and 51 EUAs. Adults received counselling for risk of further cancers (A, B, C, D, E). Blood DNA and RNA studies in 3 different laboratories found no *RB1* mutation and no tumour was available. However, by high-sensitivity allele-specific PCR, the proband was shown to be 5% mosaic for a null *RB1* mutant allele. Because mosaicism cannot be inherited, no antecedent relatives required testing. Two offspring (S, T) tested negative. No further clinical surveillance was required. The risk for secondary non-Rb cancer in the mosaic proband is (presumably) reduced.

cells.^{55,66,67} Therefore, initial molecular genetic testing is performed on peripheral blood DNA in bilateral, unilateral familial and unilateral multifocal (indicative of germline mutation) cases. If no mutation is found in the blood, molecular studies of tumour, if available, may reveal 2 mutant *RB1* alleles that can be tested for in DNA extracted from peripheral blood, as described above. However, tumour may be unavailable if treatment did not include removal of either eye. Since the present state of knowledge indicates that all persons with bilateral or familial Rb carry a predisposing *RB1* mutant allele, failure to find an *RB1* mutation in blood suggests mosaicism, as described above.⁶⁵

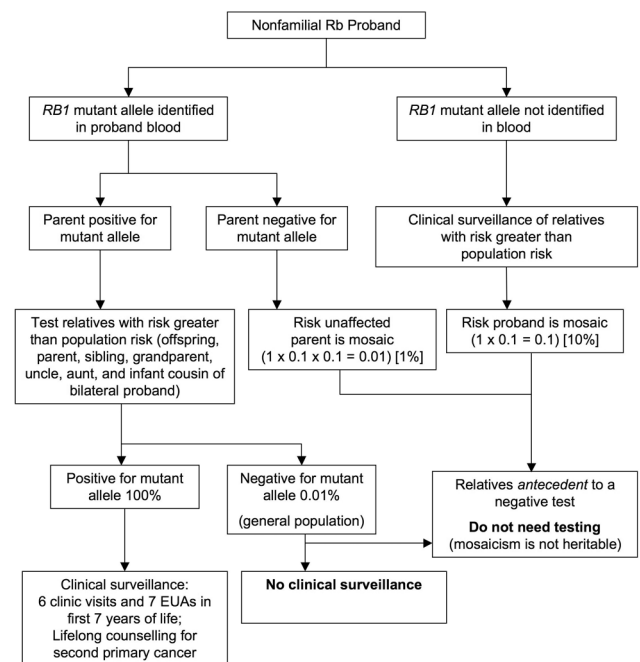


Figure 5—Molecular testing identifies relatives who carry the mutant *RB1* allele of the proband and are at risk for Rb

Table 6. Pretest risk for relatives to carry the mutant *RB1* allele of the proband

Relative of proband	Pretest risk for mutant allele	
	Bilateral proband (1)	Unilateral proband (.015)
	100%	15%
Offspring (infant)	(1 x 0.5 = 0.5) 50%	(0.15 x 0.5 = 0.075) 7.5%
Parent	(0.1 x 1 = 0.1) 10%	(0.1 x 0.15 = 0.015) 1.5%
Sibling infant	(0.1 x 0.5 = 0.05) 5%	(0.015 x 0.5 = 0.0075) 0.75%
Sibling adult	(0.1 x 0.1 x 0.5 = 0.005) 0.5%	(0.015 x 0.1 x 0.5 = 0.00075) 0.075%
Grandparent	(0.1 x 0.1 = 0.01) 1%	(0.015 x 0.1 = 0.0015) 0.15%
Aunt/Uncle (adult)	(0.01 x 0.1 x 0.5 = 0.0005) 0.05%	(0.0015 x 0.1 x 0.5 = 0.000075) 0.0075%
Cousin (infant)	(0.01 x 0.1 x 0.5 x 0.5 = 0.00025) 0.025%	(0.0015 x 0.1 x 0.5 x 0.5 = 0.000038) 0.0038%
Cousin (adult)	(0.01 x 0.1 x 0.5 x 0.5 x 0.1 = 0.000025) 0.0025%	(0.0015 x 0.1 x 0.5 x 0.5 x 0.1 = 0.0000038) 0.00038%
General population	0.00006667 (1/15,000 live births)	0.006667%

Genetic Testing Tools

RB1 mutation analysis must be performed for each family, since the majority of mutations are unique. Mutations are distributed throughout the *RB1* gene, with no recognized domains more commonly affected.⁵⁴⁻⁵⁶ High-quality DNA is i) studied to detect rearrangements, deletions and insertions (quantitative multiplex polymerase chain reaction [PCR]; 25% of all detected *RB1* mutations), ii) evaluated for a set of recurrent mutations by allele-specific PCR (20% of all detected *RB1* mutations), and iii) each exon and flanking intron is sequenced (50% of all detected *RB1* mutations). If no mutation is found, a new blood sample is requested for study of ribonucleic acid (RNA) by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). This multi-step approach can currently yield 95% of the *RB1* mutations in a laboratory focusing on *RB1*. Although the cost of individual proband mutation identification for *RB1* is high compared with simple gene testing for other common inherited disorders, its value is clear.

When initial molecular studies fail to identify the causative *RB1* mutation(s), cytogenetic analysis such as karyotyping or fluorescent *in situ* hybridization (FISH) is recommended. Reciprocal translocations that interrupt the *RB1* gene are generally missed by molecular assays, but will be detected using cytogenetic methods. Children with syndromic features associated with large chromosome 13 deletions including *RB1* and undefined adjacent genes^{68,69} will frequently be identified by karyotype and (or) FISH before they are recognized to have Rb. Any genetic testing report suggesting that chromosome 13q14 could be deleted or rearranged in a child or adult should trigger an urgent referral of other family members/siblings to an ophthalmologist. Chromosome deletions and rearrangements may significantly impact the risk that another child in the family will be affected.^{70,71}

With current technology, a mutation cannot be identified in 5% of Rb families. It is important to retain the clinical samples from these persons for future studies whenever new technology becomes available (Fig. 4).

Determining Who Should Be Tested

Best practice acute care and long-term follow-up of a patient with Rb and his/her family are achieved when there is knowledge of the *RB1* mutant allele of the proband and at-risk relatives. The *RB1* mutant allele can be identified by high-sensitivity molecular testing on blood, facilitated by studies of the Rb tumour, if available. This knowledge is a prerequisite for testing of relatives in order to apply cost-effective clinical surveillance to detect cancer in child and adult relatives who also carry the *RB1* mutant allele and discontinue surveillance in those relatives who are not at risk.

When the *RB1* mutation of the proband is unknown

Without knowledge of the *RB1* mutation of the proband, all relatives who have a risk of carrying the mutant allele greater than the normal population (1/15,000 [0.001%]) require clinical surveillance for early diagnosis of Rb

(infants and children to age 7, including under EUA)⁶⁷ and for lifetime risk of secondary non-Rb cancers (all ages).⁶⁰ Included in the surveillance are all offspring, parents, siblings, grandparents and, when the proband is bilaterally affected, aunts, uncles, and first cousins (Fig. 4, Table 6).

Testing therefore starts with the proband, then indicated members of the immediate family, followed by parents and siblings of all family members identified as carriers of the proband's germline *RB1* mutation.

In cases of a germline *RB1* mutation

The offspring of a parent with a germline *RB1* mutation have a 50% chance of inheriting the *RB1* mutant allele. Testing can be done to assist in family planning decisions and at any stage of pregnancy to optimize the outcome for infants carrying the *RB1* mutant allele. If appropriate, infants with the *RB1* mutation can be safely delivered 4 weeks prematurely (36 weeks' gestation) for early management of vision-threatening tumours. For such cases, the pregnancy should not be allowed to progress beyond the due date.

Parents of the proband will be tested for the *RB1* mutant allele in order to establish the risk for their other children; their own personal risk for other cancers;⁶⁰ and the risk to antecedent relatives and their offspring. For each relative found to be positive for the *RB1* mutant allele, the next immediate relatives (parents and siblings) must be tested. When an antecedent relative tests negative for the proband's mutation, no further antecedent relatives need be tested, since mosaicism is the only circumstance that can lead to a "false negative" result and cannot be inherited (Fig. 4). However, the children of the first antecedent person who tests negative for the mutation need testing in case of undetectable mosaicism in their parent.

Cases with reduced-penetrance *RB1* alleles

Although the most common type of *RB1* mutant allele is "null" (no detectable Rb protein), some uncommon types of alleles result in Rb protein that is partially functional or present at low levels. These reduced-penetrance *RB1* alleles result in fewer Rb tumours, more unilateral disease and more unaffected carriers of the *RB1* mutant allele. The identification of reduced-penetrance *RB1* alleles is particularly important, since unaffected blood relatives may assume they do not carry the predisposing *RB1* mutant allele of the proband, putting their own children at risk of suboptimal outcomes due to delayed diagnosis.

Harvesting and Analyzing the Tumour

Blood and (or) fresh or frozen tumour tissue or DNA samples are sent to a qualified molecular diagnostic laboratory to be analyzed. The optic nerve is separated from the eye that has been surgically removed and placed in a separate formalin container. The eye is immediately opened in order to obtain fresh tumour for DNA. Care is taken to avoid disturbing the tumour-optic nerve and tumour-choroid relationship, or areas noted clinically to be important

for pathological examination. The Rb tumour is placed in tissue culture media for rapid transport to the testing lab, or frozen at -60°C for future testing and tumour banking. Inadequate Rb tumour collection reduces the accuracy of molecular diagnosis for unilateral Rb patients. Thus, it is important that tumour and blood samples are drawn properly and delivered to a laboratory focusing on *RB1* mutation clinical work. This is the best way to determine if the child with unilateral nonfamilial Rb has a germline *RB1* mutation. Rb tumour is also useful for bilaterally affected or familial Rb if blood studies fail to identify an *RB1* mutation.

Genetic Counselling

Purpose of genetic counselling

The purpose of genetic counselling is to educate probands, parents, and relatives about the heritability of Rb and future health risks to affected individuals, and to discuss the risks of developing Rb, screening protocols, general information regarding Rb risks for future children to be affected, and reproductive options.

Initial consultation

An initial consultation with the family in a genetics clinic will provide a basic overview of Rb genetics, including basic genetic facts. A family history will be obtained and a detailed pedigree drawn, identifying relatives at risk. Further discussion will explain the details of genetics, purposes of testing and likely outcomes, test sensitivity and residual risks. Genetic testing is offered, and if the family is agreeable, informed consent to test is obtained. If possible, informed consent to use the genetic information for the benefit of related individuals at risk will also be obtained. Once this paperwork is completed, preparations are made for genetic testing, alerting the laboratory and collecting and delivering specimens. Since the technology to find the *RB1* mutations in proband samples is highly specialized and most effectively performed on more than 100 samples per year, several specialized laboratories around the world offer this test. It is important that the sensitivity (% of all tested samples in which the mutation(s) are found, resulting in a useful report) and turnaround time of each laboratory are documented with evidence.

A second counselling session is arranged to report and interpret the results. Once the results are reported, the family is asked to contact the relatives at risk so that they can be referred for counselling and testing. This information is documented with a letter placed in the proband's chart and given to the family. The family's primary care physician also receives a copy of the report. Once the results have been reported to and interpreted for the family, the genetic counselling differs for each family based on the genetic result.

Counselling when a germline mutation is detected in the proband

The family will be made aware that presymptomatic and prenatal diagnosis is possible for any relative at risk. Early

prenatal counselling and molecular testing are important to allow for informed family-planning decisions and critical perinatal management of affected babies. When the specific *RB1* mutation is known, any at-risk pregnancy can be tested by chorionic villi biopsy (before 12 weeks' gestation) or amniocentesis (at any stage of gestation). Risk of miscarriage is reported to be between 0.13 and 1.9%⁷²⁻⁷⁵ of pregnancies undergoing amniocentesis during the second trimester. Pre-implantation genetic diagnosis is feasible. However, there is some statistically significant increased risk of retinoblastoma to develop in children conceived after in vitro fertilization.^{76,77} Commonly, parents of children at 50% risk chose amniocentesis at 32 weeks' gestation in order to have the option of delivery 2 weeks prematurely at 36 weeks' gestation, when there is a 50% risk of a paramacular tumour already being present. Alternately, cord blood can be tested for the *RB1* mutation identified in a relative, followed by intense surveillance for tumours for those children who carry the *RB1* mutation.

If the baby is shown to carry the *RB1* mutation of their parent, there is a 50% chance that an Rb tumour will be present at birth. Obstetrical ultrasound of the eyes can detect medium-sized tumours and is advised to begin at 32 weeks' gestation. Even if the ultrasound is normal, early delivery at 36 weeks' gestation is advised to catch tiny tumours when they can be treated with only laser and cryotherapy, as appropriate.

We recommend that *RB1* mutation carriers be monitored for new tumours with frequent EUAs or clinic visits until 9 years of age (see "Follow-up" chapter). Lifelong counselling for increased risk of other tumours^{60,78} is important (see "Follow-up" chapter). Relatives proven not to have the family's *RB1* mutation do not require further clinical surveillance.⁶²

Counselling when neither tumour *RB1* mutation is detected in blood

When neither of the *RB1* mutations discovered in the proband's tumour is found in his or her blood, the individual may have no mutation or be mosaic for the *RB1* mutation in a low fraction of cells that it is not detected by the laboratory test. However, since mosaicism cannot be inherited, parents and siblings are not at risk. Offspring of the proband are at low risk and should be tested for the *RB1* mutant alleles found in the Rb tumour at any stage of pregnancy or immediately after birth. During genetic counselling, the proband and his/her family will be informed of the small remaining risk for the unaffected eye to develop tumours (and the potential low risk for other types of tumours). Monitoring of the other eye is still required, usually without general anaesthetic. As with counselling when germline mutations are found, prenatal and presymptomatic diagnosis is suggested for the children and future children of Rb probands with tumour mutations not detected in blood.

Counselling when no *RB1* mutation is found in blood of unilateral probands with no available tumour

When the sensitivity of the test used to identify an *RB1* mutation, if it is present, is above 90%, absence of a detectable mutation in blood reduces the risk that a mutation exists from 15% to 1.5%. This is very important for families, since it reduces risk for offspring of the unilateral unaffected *adult* to 0.075% (0.1×0.75) (Table 6), which is approaching the risk for the general population to develop Rb. Therefore, the children of unilateral parents with no identifiable *RB1* mutation in blood can be spared EUAs, and they can be checked in the clinic less frequently. This benefit to healthcare for the family is only valid if the laboratory test sensitivity to detect new *RB1* mutations is known.

Counselling when the mutation is unknown

If no testing is done or no mutation is found in blood of a person with bilateral Rb, and the tumour is not available for analysis, clinical examinations and family counselling for all relatives at risk (Table 6) follow conventional strategies. It is important to maintain contact with the proband, since new tests and knowledge may eventually identify the mutation.

Dissemination of test results

It is recommended that all genetic test results and information discussed at each counselling session be recorded in the proband's medical record. It is important for future care that copies of these letters be retained by the family and the proband, so that they can fully inform their healthcare professionals.

Long-term follow-up

Long-term follow-up and regular counselling for long-term risks associated with the *RB1* gene mutations are important and are discussed in the "Follow-up" chapter. It is especially important to counsel affected teenagers who are becoming sexually active; they need to understand the biology and genetics of Rb and the *RB1* gene, particularly of their own mutant allele and its potential effect on their future children.

GENETIC ANALYSIS—RECOMMENDATIONS

Genetic testing

1. We recommend *RB1* gene mutation identification testing for the first affected person (proband) in each Rb family [Level 2].^{54,56}
2. We recommend that any tumour removed from a Rb patient be stored in a form appropriate for DNA studies. [Level 2].^{54,56}
3. For bilaterally affected and familial unilateral probands, we recommend that blood be studied, aided by tumour tissue as required [Level 2].^{54,56}
4. For unilateral, nonfamilial probands, we recommend that tumour be studied first. If no tumour is available, we recommend that blood be studied [Level 2].^{54,56}

When chromosome 13q14 deletion is discovered

5. We recommend that any genetic test report suggesting deletion or rearrangement of chromosome 13q14 in a child or adult trigger an urgent referral to ophthalmology within 48–72 hours [Level 2].^{68,69}

When the family *RB1* mutation is known

6. We recommend genetic testing for all at-risk relatives [Level 2].^{54,56}
7. We recommend frequent clinical surveillance to detect Rb in children who carry the *RB1* mutant allele of their family [Level 2].^{54,56}
8. We recommend awareness counselling about cancer in adult relatives who carry the *RB1* mutant allele of their family [Level 2].^{60,79,80}
9. We recommend that surveillance for relatives not at risk be discontinued (Fig. 4) [Level 2].^{60,79,80}
10. We recommend early prenatal counselling, including a discussion of the advantages and disadvantages of invasive prenatal testing to support informed family-planning decisions, and perinatal management of affected babies to facilitate the earliest possible treatment of tumours (Fig. 3) [Level 2].^{54,80}

When the family *RB1* mutation is not known

11. With a positive family history but no knowledge of the *RB1* mutation, we recommend that each at-risk family member be screened until age 7 years, according to the empiric risk of developing Rb (Figs. 3 and 4) [Level 2].^{54,67,80}

Genetic counselling

12. We recommend genetic counselling for patients, parents and other relatives to discuss Rb, the risk and hereditary pattern of Rb, pregnancy options, postdelivery screening protocols and treatment options [Level 3].^{55,67}
13. We recommend genetic counselling to explain the benefits and process of molecular analysis of the proband's *RB1* genes [Level 3].^{55,67}
14. We recommend that the details and impact of the *RB1* mutant allele be explained to the affected children and the family soon after the testing is complete. The clinical geneticist can counsel on the risks and therefore the intensity of recommended surveillance of children at risk to develop Rb [Level 3].^{55,67}
15. We recommend that children with *RB1* mutant alleles be offered repeated genetic counselling as they grow up, so that they completely understand their options and appropriate care [Consensus].

TREATMENT

Introduction

Retinoblastoma (Rb), the most common eye cancer in children (1 in 15,000 live births), is fatal if untreated. With timely detection and care by multidisciplinary teams using current technology and treatment protocols, >95% of patients can be successfully treated before the cancer spreads outside of the eye.^{47,52}

Survival of the child is the overriding goal of treatment. Retaining the affected eye, preserving vision, and producing good cosmetic results are also important. However, therapy to achieve these goals must never jeopardize the child's chance of cure.

A systematic approach in the context of formal collaborative clinical trials has resulted in excellent outcomes for childhood cancer in general. Children with Rb should similarly benefit by the systematic implementation of guidelines and clinical trials that can be audited for effectiveness and toxicity. However, there are no published Rb multidisciplinary treatment clinical trials and, consequently, little evidence-based therapy.⁸ Due in part to the challenge of accruing enough research subjects, and design difficulties related to 2 eyes treated both individually and systemically, organized formal clinical trials in Rb have not yet succeeded, worldwide.^{9,52} This chapter will give an overview of the current Rb treatment warranted for different stages and scenarios of disease, and conclude with recommendations for a standardized treatment plan for Canada.

Classification

Classification of disease severity is critical to determine which therapy is most appropriate for a particular eye and child, and to predict treatment outcome.⁴⁵ In 1958, the Reese-Ellsworth (R-E) classification was devised to predict the outcome of eyes treated with external beam radiotherapy (EBR).⁸¹ Since the long-term complications of radiation for children with *RBI* constitutional mutations include a high lifelong risk of secondary non-Rb cancers with poor survival rates, chemotherapy and focal therapy have replaced EBR as primary treatment worldwide.^{47,82-84}

The International Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC) was developed for prognosis staging of eyes with intraocular Rb treated with chemotherapy and (or) focal therapy (Table 7).⁴⁵

Cancer is staged for overall prognosis using the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Tumor, Node, Metastasis (TNM) staging system.^{85,86} The TNM classification for Rb has been revised⁸⁷ to be consistent with the IIRC for intraocular disease (T1–T4a) while staging extraocular disease (T4b, c, d) additionally for lymph node involvement (N1) and metastasis (M1 for distant bone marrow and other metastases) and pathology (pTNM) (see “Follow-Up” chapter).

Ophthalmology Treatments

Classification and staging of severity of disease require examination under anaesthesia (EUA), with appropriate imaging under the same anaesthetic (indirect ophthalmoscopy, RetCam™, B-scan 2D ultrasound, ultrasound biomicroscopy [UBM], fluorescein angiography). If the optic nerve is not visible, computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of the head and orbit is performed prior to the EUA. While CT is easy and quick in most centres and shows the pathognomonic calcification of

Rb, it does incur radiation exposure that may increase risk of second primary tumours in individuals with germline *RBI* mutation.⁸⁸ MRI is preferable for these cases, since it entails no radiation exposure. Either MRI or CT is important to rule out the very rare pineal/suprasellar trilateral Rb. However, MRI has additional advantages in imaging for suspicious involvement of the optic nerves, and meningeal disease of the brain and spinal cord. In some centres and for specific indications, whole-body MRI may be used for surveillance of metastatic disease^{89,90} potentially replacing the nuclear medicine bone scan.

Blood for genetic testing is usually drawn at first EUA (see “Genetic Analysis” chapter). Lumbar puncture and (or) bone marrow should be considered when IIRC Group E eyes show signs that indicate risk of extraocular disease, such as periorbital cellulitis or proptosis.

When the workup is complete, treatment planning is based on the intraocular (IIRC) and systemic tumour classification (TNM) (extent of disease), the potential for cure, with control of intraocular tumours in the long term and useful vision for each eye, balanced against the morbidity of the proposed treatment. Every aspect of risk-benefit of the proposed treatment plan is examined, and the final decisions are made in team discussions that include the parents.^{45,91} The first priority is cure to save the child's life, second to save the eye(s), and finally to optimize visual function for patients with either unilateral or bilateral Rb.

Enucleation

When Rb is confined within the eye, enucleation is an excellent way to cure the disease.^{45,84,92} For unilateral, unifocal Rb, enucleation is the safest treatment, recommended

Table 7. International Intraocular Rb Classification (IIRC)⁴⁵

Group A: Very low risk Small discrete tumours not threatening vision (T1a) • All tumours are 3 mm or smaller, confined to the retina • Located at least 3 mm from the foveola and 1.5 mm from the optic nerve • No vitreous or subretinal seeding
Group B: Low risk No vitreous or subretinal seeding (T1b) • Tumours any size or location not in Group A • No vitreous or subretinal seeding • Subretinal fluid no more than 5 mm from tumour base
Group C: Moderate risk (T2) Focal vitreous or subretinal seeding and discrete retinal tumours of any size and location • Local, fine, and limited seeding (T3) • Discrete intraretinal tumours of any size and location (T2b) • Up to one quadrant of subretinal fluid (T2a)
Group D: High risk Diffuse vitreous or subretinal seeding (T3b) • Diffuse intraocular disseminated disease • Extensive or “greasy” vitreous seeding • Subretinal seeding may be plaque-like • More than one quadrant retinal detachment
Group E: Very high risk (T4a) Very high risk with one or more of the following: • Irreversible neovascular glaucoma • Massive intraocular hemorrhage • Aseptic orbital cellulitis • Tumour anterior to anterior vitreous face • Tumour touching the lens • Diffuse infiltrating Rb • Phthisis or prephthisis

for IIRC Group D and E eyes. Combination chemotherapy and focal therapy now have good success for Group B and C eyes, but if there is not a good response, the best interests of the whole child, rather than the eye, will be the basis for ongoing treatments. Group E eyes are a significant risk to life, are generally unsalvageable and therefore are enucleated as primary treatment, whether the disease is unilateral or bilateral. Even the best of current therapies usually fail to save such eyes, yet incur significant morbidity and risk extraocular and metastatic extension.⁸⁴ When these circumstances are clearly explained to parents, they generally agree with what is in the child's best interests. If there is disagreement of parents with the medical advice for enucleation, careful discussion usually reaches compliance with life-saving therapy. In Canada, a court order can be sought if necessary, and in the only known case, it was actually a relief to the parents when the decision was taken for them.

For both unilateral and bilateral disease, even if chemotherapy is required in the better eye, a test-trial of chemotherapy for a Group E eye may be very dangerous. The pre-enucleation chemotherapy may mask the high-risk pathological features predicting extraocular spread, and even mask existing extension outside the eye. The systemic disease staging would then be wrong, and undertreatment of systemic disease can be fatal.⁹³

In planning the management of bilateral Rb, vision status of both eyes, treatment morbidity and staging are all considered. For example, enucleation is indicated for a Group D eye when the other eye is a Group A, which can be cured with focal therapy alone. In exceptional circumstances, removal of both eyes upfront as the first treatment (bilateral primary enucleation) may be the recommended management in the best interest for the child's survival; this might be required to avoid the risk of systemic metastasis if both eyes present with severe Group E disease. It is unusual to cure such severely compromised and dangerous Group E eyes, which have extremely poor visual potential. Therefore, it may also not be in the best interest of the child to be exposed to the chemotherapy or radiation-related morbidities with little possibility of a good outcome.

Enucleation may also be performed for recurrent tumours when all other treatment modalities have failed, or for complications such as total retinal detachment, complete media (vitreous) opacity and total hyphema (blood filling the eye) that prevent evaluation and treatment of potentially progressive tumour.

During enucleation of the eye with Rb, the utmost caution is taken to avoid inadvertent perforation of the eye, or cutting across tumour in the optic nerve. A long (8–12 mm) optic nerve will be excised with the eye.⁵² To facilitate molecular diagnosis, the enucleated eye is opened immediately after removal in order to harvest a fresh tumour sample for *RB1* gene studies before formalin fixation for pathology (see "Genetic Analysis" chapter). In the acute care of the child and family,⁶² determination of the 2 *RB1* alleles in the tumour are important to establish if the child has a constitutional mutation

incurring risk for tumours in the remaining normal eye and for secondary non-Rb cancer. The unique DNA sequence of the mutant alleles may also be useful in surveillance for metastasis and monitoring response to treatment.⁹⁴

A spherical implant is inserted to replace orbital volume, to which muscles are attached to facilitate movement of the final prosthetic eye. A temporary prosthetic eye can be inserted immediately instead of the conventional, clear conformer, and is psychologically beneficial for the families and children,⁹⁵ since the child will look "normal" and not need an eye patch after the first 48 hours post-enucleation. An ocularist can later fit the child for a proper prosthetic eye, preferably as soon as postoperative inflammation subsides (usually in about 4–6 weeks).

Delayed enucleation may put the child at risk for extraocular Rb and life-threatening metastatic disease. Complications of enucleation are uncommon, but may include infection, orbital implant extrusion (which requires repair) and ptosis (drooping of the eyelid).^{96,97}

Pathology of enucleated eye

The enucleated eye is studied histopathologically to confirm the clinical diagnosis of Rb and particularly look for signs the tumour might have escaped. Diagnostic features of Rb include the characteristic Flexner-Wintersteiner rosettes (photoreceptor-like cells in a single cell spheroid with hyaluronic acid in the lumen), Homer Wright rosettes (photoreceptor-like cells in a single cell spheroid with nerve processes in the central lumen; typical of many neural tumours), undifferentiated cells with little cytoplasm, nuclear moulding of tightly packed cells, pseudorosettes (reflecting collars of live cells extended only about 20 cells from blood vessels, surrounded by dead cells due to hypoxic necrosis), and numerous mitotic and necrotic cells. Rb tumour cells stain strongly for markers of proliferation such as Ki67/MIB-1. Many eyes enucleated for Rb also contain the benign precursor, retinoma, which manifests as nonproliferative (Ki67-negative), benign-appearing cells interspersed with fleurettes (linear stretches of photoreceptor-like dysplasia with bulb-like outer segments that look like fleur-de-lys).⁹⁸

Management of the child is critically dependent on rigorous assessment of the tumour-optic nerve and tumour-choroid-sclera relationships. Tumour extension past the lamina cribrosa of the optic nerve head indicates increased risk that tumour has spread into the meningeal space and cerebrospinal fluid (CSF). Tumour extension into the choroid, sclera, the anterior chamber, iris, or ciliary body indicates increased risk for tumour metastasis, particularly to bone marrow and bone.

Focal Therapy

Focal therapy with laser or cryotherapy physically destroys both dividing and nondividing tumour cells and surrounding tissues. It is effective in destroying small Rb tumours (for example, in Group A eyes) and residual intraocular tumour

after chemotherapy, which kills only dividing tumour cells. Focal therapy is best given repeatedly at regular intervals (3–4 weeks), at reasonable intensity, to avoid eye complications.⁹⁹ Any definitive tumour, or suspicious translucent, elevated mass with blood vessels, or tumour extending beyond the documented margins of scars, is retreated until all tumours become inactive, flat, pigmented chorioretinal scars.¹⁰⁰ Fluorescein angiography is helpful to visualize tumour blood vessels as the first sign of recurrence, when focal therapy can eradicate the tumour.

Cryotherapy

A trans-scleral cryoprobe cooled by nitrous oxide is used to double or triple freeze-thaw and destroy the tumour and underlying choroid. Ice crystals lyse the tumour cell membranes.¹⁰¹ Cryotherapy is primarily used to treat small peripheral Rb, and for peripheral recurrences after chemotherapy.⁹⁹ The tumour is directly visualized by indirect ophthalmoscopy or RetCam™, while indenting the sclera under the tumour with the cryoprobe. To avoid complications, no more than 4 different sites are frozen in no more than 2 quadrants of the eye in each session. Freezing calcifications should be avoided, since retinal holes may result.

Before cryotherapy for tumours in the superior retina, a laser barrier line may be placed posteriorly to limit serious effusion and retinal detachment. Posterior tumours that are resistant to laser may be treated with cryotherapy by placing the cryoprobe posteriorly through a small incision into the Tenon space (a procedure termed “cutting cryo”).⁵²

As demonstrated in animal studies, cryotherapy can be applied before chemotherapy to increase penetration of chemotherapy drugs given within 48 hours of the cryotherapy into the vitreous.⁴⁶ Such cryotherapy is indicated for eyes without retinal detachment, less than 72 hours before systemic chemotherapy for IIRC Group D tumours, vitreous seeds, and recurrences. The technique consists of a single freeze application to an area of healthy peripheral retina in the vicinity of the vitreous seeds, or adjacent to the tumour mass.

Laser therapy

Laser coagulation is used for small tumours, residual tumour after chemotherapy, and recurrences after chemotherapy, particularly for lesions posterior to the equator.¹⁰² Laser coagulation acts by physically destroying viable tissue and tumour with heat. Green wavelengths (532-nm/argon, or 536-nm) heat well when in proximity to underlying pigmented tissue, but penetrate white tumours poorly. Infrared (810-nm diode) or far infrared (1064-nm 1 second continuous-wave Nd:YAG) laser can penetrate more deeply with less dependency on pigmentation.⁶²

Ideally, laser therapy results in a flat scleral scar with pigmentation, or a flat residual white, gliotic (scar-like) appearance devoid of tumour vessels, both of which indicate a complete response. Complications of laser therapy include failure to control tumours and consequences of

overtreatment. Retreatment of gliosis (a scar) can escalate scarring with potential vitreoretinal traction. Peripheral retinal ischemia may result from many repeated laser treatments, which may isolate a portion of retina, and lead to neovascularization. Fluorescein angiography is useful to differentiate active tumour from gliosis or neovascularization.⁶² Gliosis requires no treatment, while retinal neovascularization requires laser to the hypoxic retina to decrease the neovascular stimulus.

The 810-nm diode laser in particular may produce scars that extend over time^{103,104} and compromise vision, especially if close to the fovea. Excessive laser energy can cause hemorrhages, tumour disruption, holes in the inner limiting membrane, retinal traction and (or) vitreous seeding. Finally, lasering through an inadequately dilated pupil can cause iris burns, pupil deformities, or cataracts.⁶²

Chemotherapy

Local chemotherapy

Local carboplatin chemotherapy (subconjunctival or sub-Tenon membrane) has been used alone, or as an adjunct to systemic chemotherapy, to increase the intravitreal carboplatin concentration.^{105,106} Complications include acute swelling and morbidity, fibrosis of the pericocular tissues causing restricted eye movement, necrosis of the pericocular fat and enophthalmos (sunken eye). Fibrosis and adhesions may increase difficulty of subsequent enucleation, with the theoretical risk of rupture of the eye, spilling tumour.¹⁰⁷ Pericocular chemotherapy is not used as primary treatment for advanced disease; however, the Children's Oncology Group (COG) has an ongoing clinical trial including local carboplatin (ARET 0231; A single arm trial of systemic and subtenon chemotherapy for groups C and D intraocular retinoblastoma).

Systemic chemotherapy

In the last decade, chemotherapy has largely replaced EBR as the primary treatment for Rb.^{5,47,82,108–111} Systemic chemotherapy combined with focal therapy is primarily used to treat bilateral IIRC Group B, C or D eyes and rare unilateral IIRC Group B or C eyes with good vision potential (though chemotherapy is generally not indicated for unilateral disease). Chemotherapy reduces tumour size, and promotes resolution of retinal detachment and regression of vitreous seeds.^{47,112} Chemotherapy alone, however, will rarely cure Rb, and requires consolidation of the chemotherapy response by focal therapy (including laser coagulation, cryotherapy and brachytherapy).^{5,82,103,113}

Experienced oncologists administer chemotherapy in pediatric oncology units at centres with special expertise in Rb. Most chemotherapy protocols for Rb are based on the combination of carboplatin, etoposide, and vincristine (CEV) in differing doses at 3-week intervals.⁴⁷ A significant decrease in size of the tumours is expected with the first few cycles of chemotherapy, with resolution of retinal

detachment in many cases. Focal therapy is administered to definitively eradicate any remaining active tumour after completion of chemotherapy.⁶² As shown for the CEV-cyclosporine A (CSA) protocol, additional chemotherapy can successfully rescue a reasonable proportion of affected eyes that cannot be controlled with focal therapy.⁴⁷ Eyes that fail chemotherapy and focal therapy have a 50% chance of salvage by radiation therapy or plaque therapy. Eyes failing all other therapies require enucleation to preserve the life of the child, a far more important goal than preserving vision.

Neo-adjuvant chemotherapy and focal therapy for intraocular retinoblastoma

Systemic chemotherapy is generally *not* indicated for unilateral IIRC Group C, D or E eyes, or in bilateral Rb cases where the other eye is IIRC Group A with good visual potential. Enucleation is the preferred option for unilateral Rb, since most unilaterally involved eyes contain large difficult-to-treat tumours, and have a poor visual potential even if the tumours can be cured. That said, some unilateral IIRC Group B or C eyes with good visual potential may be cured by chemotherapy and focal therapy, avoiding enucleation. However, radiation for unilateral Rb is *not* recommended because of the associated long-term morbidity and secondary non-Rb tumour risk.

Postenucleation adjuvant chemotherapy for high-risk pathological features

When high-risk features such as choroidal, scleral and (or) optic nerve invasion are demonstrated pathologically in the enucleated eyes, prophylactic adjuvant chemotherapy may be used to treat potential metastatic disease. Prophylactic harvesting and cryopreservation of autologous hematopoietic stem cells may be carried out, in case metastatic disease develops in future.

Chemotherapy for extraocular and metastatic retinoblastoma

Patients with extraocular or metastatic disease, at either initial presentation or relapse, may be treated with further chemotherapy. This may include intrathecal chemotherapy and high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue (bone marrow or hematopoietic stem cells). If Rb has spread to the bone marrow, bone or other organs or tissues, treatment may include enucleation of the eye with Rb, systemic chemotherapy, surgical excision of any involved organs and tissues (if possible), and autologous hematopoietic stem cell transplant if there is a good chemotherapy response.

If there is orbital invasion by Rb tumour, tumour extending to the cut end of the optic nerve, tumour involvement of the optic chiasm or tumour invasion of the brain, the eye with Rb is enucleated, followed by systemic chemotherapy, multidose intrathecal chemotherapy for several years through an Ommaya reservoir (e.g., topotecan with cytarabine), irradiation of the involved tissues, and (or) autologous hematopoietic stem cell transplant if there is a chemotherapy response.¹¹⁴ There is no indication for

exenteration of the orbit for Rb, since even massive proptosis will respond to chemotherapy, with more effective palliation than mutilating surgery.

Tumour of the meninges of the brain and spinal cord is not curable today, since chemotherapy does not adequately reach the tumour, and irradiation is too toxic to the brain and spinal cord. Palliative radiation is helpful at the right time for specific pain and paralysis control.

Supportive care during treatment

Systemic chemotherapy for a child with Rb is generally given through a central vascular access line, usually a Port-A-Cath®. The central line must be heparinized every 4 to 6 weeks by specially trained personnel in the oncology clinic or at EUA. The central line will remain for more than 1 year after active tumour has been treated, in case tumour recurs.

Many oncologists advise parents against giving acetaminophen while the child is on chemotherapy in case it masks fever, and delays diagnosis of a developing infection. Parents should take the child to the hospital rather than treat a fever at home. If a patient with a central line develops a fever, blood culture is performed, and if neutropenic, must be admitted for immediate prophylactic intravenous (IV) antibiotic therapy according to institutional guidelines. If the blood culture is positive, the patient may be treated for a full 14-day course of the appropriate IV antibiotic therapy. Patients with central lines also require subacute bacterial endocarditis (SBE) prophylaxis for any dental manipulations or surgery (usually a single large oral dose of amoxicillin 1 hour prior to the dental manipulation).

Vaccines, whether routine or special, are given to children on chemotherapy under the advice of the pediatric oncology team according to approved guidelines. Generally, patients undergoing chemotherapy do not receive routine killed or live-attenuated vaccines unless more than 9 months have passed since completion of chemotherapy. If a child with a negative varicella-zoster (chicken pox) blood antibody titer is exposed to chicken pox or herpes zoster (shingles), or develops a rash suspicious of varicella-zoster, the primary physician needs to be notified and appropriate actions taken (e.g., acyclovir or zoster-immune globulin treatment). Children who have previous documented varicella-zoster or VSV vaccine may develop reactivated chicken pox or shingles while receiving immunosuppressive chemotherapy. Both chicken pox and shingles are treated with the IV or oral antiviral drug acyclovir (Zovirax®).

There is a very small risk of chemotherapy-induced secondary acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes from the use of etoposide and carboplatin.¹¹⁵ Therefore, long-term follow-up is mandatory in order to institute therapy as soon as possible, and to quantify these risks in chemotherapy-treated Rb patients (see "Follow-up" chapter).

Radiotherapy

Worldwide, radiotherapy is now rarely given for primary Rb, due to the high risk of inducing secondary non-Rb

cancers, cosmetic side effects and the fact that excellent results are achievable with chemotherapy/focal combination therapy. Patients with Rb who were previously treated with EBR have an increased risk (up to 50%) to develop secondary non-Rb malignancies.^{48,49,58,60,78,80,116-118} This risk is especially high for those treated with EBR prior to 1 year of age, but secondary non-Rb malignancies may occur after radiation given at any age.⁶¹ EBR can cause facial deformities, cataracts, and dry eyes.

Nevertheless, EBR remains a very useful treatment for Rb when chemotherapy/focal therapy has failed to control the tumours. Stereotactic or intensity modulated radiotherapy (IMRT) radiation techniques can result in delivery of a lower radiation dose to normal tissues surrounding the target area, with reduced risk of inducing secondary non-Rb malignancies or cosmetic deformities.¹¹⁹⁻¹²¹ Orbital EBR may supplement chemotherapy for orbital tumour recurrence following enucleation. Brachytherapy is an excellent treatment for small isolated tumours situated well away from the optic nerve or macula, and (or) when tumour recurs focally following chemotherapy or EBR.

Despite the use of radiotherapy for salvage of eyes in which chemotherapy and focal therapy were unsuccessful, enucleation of the remaining eye may be required to save the child's life.

Clinical Trials

The "gold standard" for pediatric oncology care in North America is to offer voluntary participation in multicentre collaborative clinical trials whenever possible and appropriate for the optimal care of the child. If participation is refused, treatment using the best current evidence-based therapy is recommended. Clinical trials and studies may include multicentre, collaborative therapeutic trials, biology studies, supportive care studies, quality-of-life studies and long-term follow-up studies. For patients who relapse, participation in early, phase I and II clinical trials may be appropriate.

The best evidence-based treatment of every Rb child is also in the context of carefully thought-out, progressive clinical trials. Clinical trials may be available through international consortia, such as the Children's Oncology Group (COG), national groups such as the Canadian C17 Research Network, or individual institutions, such as The Hospital for Sick Children.

TREATMENT—RECOMMENDATIONS

1. We recommend that children with Rb be cared for by a multidisciplinary team that provides coordinated and collaborative care in and shared between specialized centres, where expertise, up-to-date protocols, and modern equipment are available for the optimal management of Rb [*Consensus*].
2. We recommend that tertiary Rb centres work together to assure optimal care for each child. This might

include referral of children from one centre to another for consultation or to access specific technical or human resources [*Consensus*].

3. We recommend that enrolment in a formal clinical trial remain the gold standard for improving treatment and care of children with cancer, including Rb [*Consensus*].

Ocular treatments

4. We recommend that enucleation be performed for IIRC Groups D and E eyes when the other eye is normal or Group A [*Consensus*].
5. We recommend that therapy aimed at saving the affected eye remain the exception for IIRC Group C and D eyes, when the other eye is normal or Group A [*Consensus*].
6. We recommend that upfront enucleation *without* pre-enucleation chemotherapy be performed for any IIRC Group E eyes, which impose risk for difficult-to-treat systemic metastases. Pre-enucleation chemotherapy is dangerous, since it may mask features of extraocular extension causing understaging and undertreating of systemic disease [*Level 2*].⁹³
7. We recommend enucleation for recurrent tumours when all other treatment modalities (including EBR) have failed, to prevent tumour spread outside the eye or when complications prevent evaluation and treatment of progressive disease [*Consensus*].
8. We recommend cryotherapy for the treatment of small peripheral Rb, and (or) laser therapy for small posterior Rb, primarily in IIRC Groups A, B, and C eyes, or for recurrences after other therapy [*Consensus*].
9. We recommend that cryotherapy through a conjunctival incision may be used for posterior Rb refractory to laser focal therapy [*Consensus*].
10. We recommend the use of pre-chemotherapy cryotherapy 24–72 hours before chemotherapy to increase drug penetration into the eye, particularly for vitreous seeding, but not in the presence of retinal detachment [*Consensus*].

Chemotherapy

11. We recommend that Rb patients be invited to participate in any appropriate available clinical trial [*Consensus*].
12. We recommend that chemotherapy consolidated by focal therapy replace primary EBR [*Level 2*].⁴⁷
13. We recommend systemic chemotherapy for the primary treatment of bilateral IIRC Group B, C, or D eyes and limited therapy for unilateral IIRC Group B or C eyes with good visual potential [*Consensus*].

Radiotherapy

14. We recommend that radiotherapy be used only as salvage therapy for the remaining eye after chemotherapy and focal therapy have failed to control the tumour [*Consensus*].

Extraocular disease

15. We recommend that the Rb specialist involved in the child's case review the pathological features of every

enucleated eye for high-risk features, including invasion of optic nerve, sclera, choroid or anterior segment, that could predispose to extraocular disease or metastasis [Level 2].¹²²

16. When high-risk features are observed, including invasion of optic nerve, sclera, choroid, or anterior segment, we recommend treatment with prophylactic chemotherapy, preferably with enrolment in a clinical study [Level 2].¹²²
17. We recommend that metastatic and extraocular (orbital) disease be treated on a clinical trial, if available [Consensus].
18. We recommend that extraocular Rb treatment protocols generally include, but not be limited to, orbital radiation for orbital recurrence postenucleation, systemic chemotherapy, stem cell/bone marrow transplant after a good response to systemic chemotherapy, and intrathecal chemotherapy for CNS disease with meningeal spread [Level 2].¹²³
19. If Rb metastasis is present in bone marrow, bone, or other organs or tissues, we recommend enucleation of the eye, adjunctive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplant if there is a chemotherapy response [Level 2].¹²³
20. If Rb extends into the orbit, to the cut end of the optic nerve, optic chiasm or brain, we recommend enucleation of the eye, adjunctive chemotherapy, extended doses of intrathecal chemotherapy, irradiation of the involved tissues, followed by hematopoietic stem cell transplant if there is a chemotherapy response [Level 2].¹²³
21. If the Rb tumour involves the meninges of the brain and spinal cord, we recommend palliative treatment [Consensus].
22. We do not recommend exenteration of the orbit for Rb, since chemotherapy will provide more effective palliation, even for massive proptosis [Level 2].¹²⁴
23. If Rb tumour cells are found in the CSF, we recommend enucleation of the eye, adjuvant chemotherapy, hematopoietic stem cell transplant if there is a chemotherapy response, and 3 years of periodic intrathecal chemotherapy [Consensus].

FOLLOW-UP

Introduction

The last decade has seen tremendous advances in the body of knowledge about childhood cancer, and major changes in the technologies used to treat it. Survival rates have increased dramatically over the last 40 years. The 2008 Canadian cancer statistics show an overall cure rate of 82% for children 0–14 years old.¹²⁵ The global population of childhood cancer survivors is therefore growing. Since retinoblastoma (Rb) is curable by timely removal of the eye(s) with tumour, survival of Rb is greater than 95% in developed countries. Even the small proportion of children

with metastatic Rb now has some hope for cure, with new therapies that include high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell rescue.

Starting in the 1960s, cure of Rb while saving eyes and vision was achieved by the widespread primary treatment with external beam radiation (EBR). Sadly, years later it was recognized that the inherent risk of secondary non-Rb cancers in persons with constitutional mutations of one allele of the *RB1* gene was markedly increased by radiation. The risk of dying from a secondary non-Rb cancer became much higher than of dying of the initial Rb. In the 1990s, chemotherapy largely replaced radiation as primary treatment for intraocular Rb; 18 years later, major long-term side effects of chemotherapy have not become evident.

All survivors of childhood cancer face potential chronic health issues. It is estimated that 58% all childhood cancer survivors suffer at least 1 chronic medical problem; 32% suffer 2 or more;^{126,127} and 44% reported at least 1 health issue adversely affected by their childhood cancer.¹²⁸

Systematic follow-up care for childhood cancer survivors has many positive benefits, including late effects monitoring, surveillance of ongoing health issues and secondary non-Rb cancer, health promotion, counselling, and participation in research. Potential barriers to long-term follow-up include inadequate resources, patient lack of awareness, and lack of awareness within the adult care system of the needs of childhood cancer survivors, particularly those with very specialized needs, such as Rb survivors. Access to ongoing specialist or focused care is very dependent upon location and local interest.¹²⁹

In this chapter, we recommend a systematic approach to the clinical follow-up of Rb survivors. We emphasize the need to educate and empower survivors after transitioning from a pediatric service, to seek out appropriate healthcare professionals to coordinate their ongoing care.

Definitions

Active follow-up

During active follow-up, the emphasis is on ophthalmic surveillance for new and recurrent Rb tumours, visual rehabilitation, and medium-term monitoring of late effects of treatments. For Rb, we define active follow-up as the time from the last active Rb treatment (whether chemotherapy, radiotherapy, local therapy, or hematopoietic stem cell transplantation) until age 9 years, or 5 years after the last active treatment is performed. This includes surveillance for recurrent disease and new Rb tumours in the eyes, and monitoring and treating treatment-related side effects. The active follow-up period does not involve active treatment for Rb (see “Treatment” chapter).

Long-term follow-up

Long-term follow-up for Rb covers the period of follow-up after 9 years of age or beyond 5 years after the last active treatment. These patients have no evidence of active disease

and risk of relapse is minimal. Long-term follow-up focuses upon survivorship, monitoring of late effects of cancer treatments, ongoing ophthalmological care, genetic counselling, and surveillance for secondary non-Rb malignancy.

Late effects

Late effects refer to “therapy-related complications” or “adverse effects” causally related to treatment of cancer that persist or arise after treatment has finished. These may be related to surgery, chemotherapy and (or) radiotherapy. There may also be sequelae related to the original cancer, and psychosocial issues relating to the package of treatment received.

Survivorship

Survivors are individuals who have been diagnosed and treated for cancer. Survivors may also be family members and friends who have shared the experience of cancer. Survivorship is the whole experience of living with and beyond the diagnosis and treatment of cancer. According to the United States National Cancer Institute (NCI) Office of Cancer Survivorship, *“An individual is considered a cancer survivor from the time of diagnosis, through the balance of his or her life. Family members, friends, and caregivers are also impacted by the survivorship experience and are therefore included in this definition.”*

Ophthalmology Follow-Up

Inadequate active surveillance of eyes post-treatment may contribute to late diagnosis of recurrence, new tumours or missed treatment-related side effects. Examination under anaesthesia (EUA) or dilated eye examinations are required.

Examination under anaesthesia

EUA for full retinal examination is required to monitor tumour activity and recurrence in children with eyes that have treated tumours, usually for children under 3 years of age, or older children if anterior tumours were originally present. The pediatric anaesthetist who regularly works with the Rb team greatly facilitates the procedures and assists the children in coping with the repeated EUAs, extending the first years of their lives. During active treatment and early follow-up, intervals between EUAs can be as short as 3 weeks, with longer intervals as tumour activity and risk of recurrence decrease. Recurrent and (or) new tumours in the eyes are expected in the first years after treatment of intraocular Rb, particularly in patients with constitutional germline *RB1* mutations (see “Genetic Analysis” chapter).¹³⁰ The multidisciplinary team may then choose to control small tumours with focal therapy, or even chemotherapy, if indicated (see “Treatment” chapter).

EUAs will continue until the team is convinced that the risk for tumour recurrence or new tumours is minimal; i.e., when the tumours have been inactive for 8 to 12 months (and required no focal laser or cryotherapy during that time), and the child with a germline *RB1* mutation is over 3 years of age. Follow-up can continue with full pupillary

dilation in the eye clinic, as long as the child can cooperate. Late-onset new tumours tend to develop in the peripheral retina, where they have lesser impact on vision,¹³⁰ but are more difficult to visualize completely on dilated eye examinations in the eye clinic, and therefore may require EUA. A visual acuity assessment and examination of an enucleated socket can occur at each clinic visit and EUA. Regular refractions at EUA can help detect refractive errors that might be overlooked while focusing on disease control. The assistance of an ocularist or an orbital surgeon may help with issues related to the enucleated eye socket.

Eye clinic visits

When the child is ready for transition from EUA to the eye clinic, regular (every 6 months) ocular assessment is important until the age of 9 years. Clinical examination includes vision assessment, examination of the retina with the pupil fully dilated, refraction, and assessment of ocular alignment.

The eyes are also evaluated for complications of focal therapy or radiotherapy, such as keratopathy (corneal dryness and erosions) or cataract. Laser therapy through an incompletely dilated pupil may cause atrophy of the pupillary margin of the iris (posterior senecchia). Excessive laser may also cause gliosis, vitreous hemorrhages and condensation, retinal detachment, tumour seeding or cataracts.⁹⁹ Retinal detachment is a known immediate complication of cryotherapy that can be hard to treat in eyes with Rb. Detachment may resolve as the tumour regresses, but many remain long term, resulting in loss of vision. Surgical reattachment of the retina may be performed when there is no evidence of active Rb for at least a year.

The visual potential of an eye compromised by scars can be maximized by treatment such as patching of the better-seeing eye to prevent amblyopia.¹³¹ Lenses made from a shatterproof material, such as polycarbonate, are often prescribed to protect the only eye of a functionally unioocular child from trauma. Without constant use, the protective capacity of such eyewear is reduced. If an eye has been removed, the socket is examined (see “Follow-up for enucleated socket” section, below). From age 9 to 15 years, eye clinic visits are annual. After age 15 years, the eye clinic visits are scheduled every 2 to 3 years for the rest of the patient's life (Fig. 6).

Follow-up for enucleated socket

Management of an enucleated socket starts at enucleation, and continues with every subsequent EUA and clinic visit. Follow-up includes examination for infection, implant exposure or extrusion, and fit of the prosthetic eye. Socket infections are cultured and treated with appropriate antibiotics. Orbital implant exposures or extrusions are scheduled for prompt repair. Repeated infection and discharge may occasionally require replacement of the implant, especially the porous implants. A dermis fat graft may solve the problem of the chronically irritated implant. The prosthesis

is cleaned using regular soap and water before it is replaced at the end of the examination. The ocularist will regularly check, polish, enlarge, or replace the prosthesis. Ultimately, the family and child are taught how to remove and care for the prosthetic eye.

Vision rehabilitation and support

Rb survivors of school age with significantly reduced visual fields or visual acuity less than 6/12 may be offered visual assessment to optimize a plan for aids and resources.¹³² Children and adults with visual impairment can benefit from communication with mentors who have similar visual impairments. The Canadian National Institute for the Blind (CNIB) can assist with low-vision assessment, equipment, and programs to optimize education, employment, and life experiences.

Oncology Follow-Up

All children who have received adjunctive chemotherapy, radiotherapy or autologous hematopoietic stem cell transplantation require ongoing oncology follow-up to monitor for relapse of disease and late effects related to therapies they received. Conventionally, this process may be conceptually divided into active and long-term follow-up, although in reality there is overlap between these two, and the emphasis of follow-up changes over time for each patient.

General oncology follow-up

Evidence-based guidelines for general follow-up of cancer survivors are available including the Children's Oncology Survivorship Guidelines,¹³³ the United Kingdom Children's Cancer and Leukemia Group Follow-up Practice Statement,¹³⁴ the Scottish Intercollegiate Guidelines Network¹³⁵ and follow-up guidelines incorporated in clinical trials. The following section describes suggested follow-up for children treated for various scenarios of Rb disease and treatment.

Children who have NOT been treated with chemotherapy

Children with unilateral Rb who undergo primary enucleation and test negative in blood for the *RB1* mutations

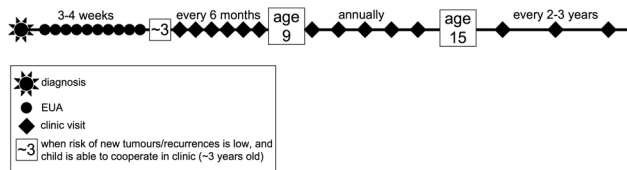


Figure 6—Schedule of EUA and clinic visits for children with Rb. Immediately upon diagnosis, the child will be seen for EUA every 3 to 4 weeks, depending on the extent of tumour activity. When Rb tumours remain inactive after treatment for a significant period of time, and the risk is low for new tumours and (or) recurrences, the active follow-up for surveillance of new tumours can transition to the clinic, as long as the child can cooperate (at approximately 3 years of age), with examination every 6 months. After age 9, long-term follow-up begins, with annual clinic visits. After age 15, clinic visits may occur every 2–3 years, for the lifetime of the patient.

discovered in their tumour do not require oncology follow-up, since they did not undergo chemotherapy and their risk of secondary non-Rb cancer is close to the normal population risk.

In addition to genetic counselling (see “Genetic Analysis” chapter), all children with *RB1* germline mutations benefit from regular oncology clinic follow-up until age 18 years, when follow-up is transferred to an alternative follow-up program as locally available. Each oncology clinic visit also includes counselling for the parents and the children as they grow up (see “Secondary non-Rb malignancy risk counselling” section).

Children who have been treated with chemotherapy

Active follow-up in the oncology clinic for Rb survivors occurs in the 5 years post-completion of chemotherapy, at 3- to 6-month intervals. Long-term follow-up in the oncology clinic occurs every 1–2 years until approximately 18 years of age, when follow-up in an adult follow-up program is preferable, if available.

Each oncology clinic visit includes updated medical history, weight, height and vital signs assessment, physical examination, developmental and educational history, complete blood count (CBC), including differential count and platelet count. Depending on the chemotherapy regimen received, additional late effects monitoring may be performed. Most children treated with chemotherapy for Rb will at present receive combinations of carboplatin, etoposide and vincristine alone. Additional agents will usually be administered under the aegis of clinical trials, which will include late effects monitoring recommendations.

Monitoring may include surveillance for the following drug-specific complications:

Carboplatin

- **Ototoxicity:** Carboplatin carries small risks of high-tone hearing loss, which may require hearing aids. Serial pure-tone audiograms (including high-frequency testing) are used to monitor for hearing deficits. Hearing should be tested 3 months after completion of chemotherapy, then every 1–5 years as clinically appropriate.
- **Nephrotoxicity:** There is a small risk of renal tubular or glomerular damage by carboplatin, which may be monitored by renal function testing. Baseline blood urea nitrogen (BUN), creatinine and electrolyte measurements are tested 3 months after completion of chemotherapy and then annually as clinically appropriate. Glomerular filtration rate (GFR) (by radionuclide scan or by 24-hour urine creatinine clearance) is tested after completion of chemotherapy and then at 5-year intervals as clinically appropriate. Blood pressure is monitored yearly.
- **Secondary non-Rb cancer:** Carboplatin carries a very small risk of secondary myelodysplasia/myeloid leukemia. This risk is less than that with etoposide, but may be present for longer.

Etoposide

- Secondary non-Rb cancer: Etoposide carries a low risk of secondary acute myeloid leukemia or myelodysplasia. The risk is greatest during the 2 years following therapy, then decreases.^{115,136} Serial CBC is monitored at least yearly for 10 years due to the risk of secondary acute myeloid leukemia, and then as clinically indicated.

Vincristine

- Neuropathy: Vincristine causes peripheral neuropathies, which almost always resolve with time. Symptoms of pins and needles and loss of deep tendon reflexes are rare but possible, and usually resolve. Survivors should be monitored by history and examination during routine examinations for persistence of peripheral neuropathy.

Children with high-risk clinical and pathological features in enucleated eyes

High-risk clinical and pathological features in enucleated eyes put patients at risk for Rb spread outside the eye, most commonly to bone marrow, and rarely to other organs (systemic metastases), or into the central nervous system (CNS) and cerebrospinal fluid (CSF).

High-risk clinical features, as defined by the 2009 Tumor, Node, Metastasis (TNM) Classification,⁸⁷ include:

T4: Severe local disease

- T4a: Invasion of optic nerve.
- T4b: Invasion into the orbit.
- T4c: Intracranial extension not past chiasm.
- T4d: Intracranial extension past chiasm.

High-risk pathological features, as defined by the 2009 TNM Classification,⁸⁷ include:

pT2: Tumour with minimal optic nerve and (or) choroidal invasion

- pT2a: Tumour superficially invades optic nerve head but does not extend past lamina cribrosa **or** tumour exhibits focal choroidal invasion.
- pT2b: Tumour superficially invades optic nerve head but does not extend past lamina cribrosa **and** exhibits focal choroidal invasion.

Children with extremely high-risk pathological features in an enucleated eye

Extremely high-risk pathological features as defined by the 2009 TNM Classification⁸⁷ require more intensive follow-up and surveillance for potential metastasis, and include:

pT3: Tumour with significant optic nerve and (or) choroidal invasion

- pT3a: Tumour invades optic nerve past lamina cribrosa but not to surgical resection line **or** tumour exhibits massive choroidal invasion > 3 mm in any dimension.
- pT3b: Tumour invades optic nerve past lamina cribrosa but not to surgical resection line **and** exhibits massive choroidal invasion > 3 mm in any dimension.

pT4: Tumour invades optic nerve to resection line or exhibits extraocular extension elsewhere:

- pT4a: Tumour invades optic nerve to resection line but no extraocular extension identified.
- pT4b: Tumour invades optic nerve to resection line and extraocular extension identified.

All patients at high or extremely high risk for CNS or systemic metastases because of adverse pathological features of enucleated eyes undergo ongoing surveillance for up to 5 years, with periodic (every 3–8 months) lumbar punctures, and the following additional measures only for patients at extremely high risk: bilateral posterior iliac spine bone marrow aspirates, MRI of the head and orbits and whole-body MRI.⁸⁹ MRI is preferable to CT for follow-up, in order to reduce exposure to diagnostic radiation, which incurs an increased risk of secondary non-Rb malignancies.⁸⁸ Although whole-body MRI is presently not widely available, the MRI equipment available in most institutions could be used for this study provided a fast spin-echo (FSE) short inversion time inversion recovery (STIR) protocol is used to rapidly screen T2-weighted sequences of the entire body.⁹⁰

Children with metastatic spread or trilateral retinoblastoma disease

Children with clinical evidence of metastatic spread are defined by the 2008 TNM Classification¹³⁷ as:

M1: Systemic Metastasis

- M1a: Single lesion to sites other than CNS.
- M1b: Multiple lesions to sites other than CNS.
- M1c: Prechiasmatic CNS lesion(s).
- M1d: Postchiasmatic CNS lesion(s).
- M1e: Leptomeningeal and /or CSF involvement.

Children who have established metastatic spread, either systemically or to CNS, or children with trilateral tumours, will have undergone intensive therapy, usually involving high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplant (see “Treatment” chapter), possibly following a clinical trial. Their follow-up will need to be individualized to consider additional toxicities associated with these treatments.

Follow-Up for Detection of Trilateral Retinoblastoma or Secondary Non-Retinoblastoma Cancer

Children with germline *RBI* mutations are predisposed to trilateral Rb. However, considering its rarity, repeated screening for trilateral Rb by MRI of the head and orbits after the first negative MRI is not practical in Canada today.

Though the risk of secondary non-Rb cancer is high in this cohort of patients, whole-body MRI for detection of secondary non-Rb cancer is not feasible and has not been validated by clinical trials. The most effective emphasis today may be secondary non-Rb malignancy risk counselling.

Secondary non-Rb malignancy risk counselling

All survivors of childhood cancer have an increased secondary non-Rb malignancy risk,¹³⁸ and require counselling.

However, this risk is dependent upon many factors, including underlying disease, genetic and family history, and the treatments received, including exposure to chemotherapy and radiotherapy treatments.^{139,140}

Patients without germline *RBI* mutations

Survivors who have unilateral disease, with no germline *RBI* mutation detected, and who have received no additional therapies have a secondary non-Rb malignancy risk that is close to that of the normal population and require little or no additional counselling.

Survivors who have received adjunctive chemotherapy should be counselled on the slightly increased risk of secondary non-Rb malignancy according to the chemotherapy agents to which they have been exposed (see “General Oncology Follow-Up” section).

Patients with germline *RBI* mutations

Persons carrying *RBI* mutations (see “Genetic Analysis” chapter) are at an increased risk of secondary non-Rb malignancy, and should be advised as follows:

- They have a lifelong risk of cancer because they have a defective *RBI* gene.⁶⁰
- Osteosarcoma, soft-tissue sarcomas, malignant melanoma, brain tumours including gliomas and glioblastoma multiforme, and adult malignancies such as lung, bladder or other carcinomas are more likely for them than other people.
- Potential factors that could further increase their risk of cancer include smoking, second-hand smoke, diagnostic radiation (other health issues may override the risks and support use of diagnostic radiation), excessive UV-radiation exposure and other DNA-damaging agents.
- A diet rich in natural antioxidants naturally present in green, yellow, red, and orange fruits and vegetables, especially green leafy and cruciferous (cabbage family) vegetables, may minimize the damage to DNA that leads to cancer and reduce the risk of future cancer development.
- Repeated diagnostic imaging or other tests to screen for such potential secondary non-Rb cancers is *not* a reasonable approach.
- It is important to maintain a high index of suspicion and increased vigilance for any unexplained or unexpected symptoms and signs that might signal cancer; e.g., bone pain, unexplained lump.
- Early diagnosis and timely treatment give the best chance of cure.
- Patients should inform their doctors that they carry a mutation in the *RBI* tumour suppressor gene, and that any necessary imaging should be carried out with ultrasonography and MRI, rather than radiation-based modalities such as CT scan or X-ray.
- Genetic counselling is important for the *RBI* mutation carrier and their relatives (see “Genetic Analysis” chapter).

Patients with germline *RBI* mutations who have received radiation

Rb survivors who have germline *RBI* gene mutations (see “Genetic Analysis” chapter) are at an increased risk for development of secondary non-Rb tumours, particularly if they were treated with radiation,^{48–51,59,60,78,79,116,117,141–149} necessitating long-term follow-up.

Persons who received radiation therapy may benefit from additional counselling informing them that while radiation was needed to save the eye or life, the treatment induced a lifelong increase in risk for subsequent non-Rb cancer, particularly within the radiation field. Therefore, they are advised to maintain a high index of suspicion and surveillance for the possibility of such a radiation-induced secondary non-Rb cancer.

Radiation-induced secondary non-Rb malignancies are particularly common if patients are irradiated in the first year of life. However, children treated over the age of 1 year with an *RBI* mutation still remain at risk of radiation-induced secondary non-Rb malignancies.⁶¹ Furthermore, the high risk of both radiation-induced and sporadic secondary non-Rb malignancies is lifelong for persons with *RBI* germline mutations. The radiation-induced secondary non-Rb malignancies include osteosarcoma, soft-tissue sarcoma, glioblastoma multiforme and other malignant brain tumours, and malignant melanoma. In addition to these tumours, the sporadic secondary non-Rb malignancies also include adult cancers such as lung, bladder, thyroid, and other types of carcinoma.⁶⁰

The introduction of newer radiation techniques, such as stereotactic radiotherapy, IMRT, local plaque brachytherapy and proton beam radiotherapy, may reduce the radiation exposure to surrounding tissues and help to reduce the risk of secondary malignancy and other radiation-induced late effects.^{119,120,150,151}

Lifelong active surveillance for secondary non-Rb malignancy, however, is neither practical nor possible, for several reasons:

- the frequency of effective surveillance to achieve “early diagnosis” would have to be at least 4 times a year;
- the whole body has to be imaged for effective surveillance;
- CT scan significantly increases radiation risk,⁸⁸ so is contraindicated for surveillance, especially in persons with *RBI* mutations, and there is no whole body CT scan imaging modality;
- radionuclide bone and gallium scans also incur whole body radiation exposure;
- ultrasonography has limited utility for surveillance, and whole-body imaging is not possible; and
- whole-body MRI is available only in a few institutions.⁸⁹

The current practical compromise is to teach “increased cancer awareness” to parents and to children as they grow up. In that way, they are encouraged to have a high index of suspicion of symptoms and signs, and are trained to act promptly and appropriately. The earlier the diagnosis of a

secondary non-Rb malignancy, the more likely treatment can cure and healthcare costs can be reduced.

Long-term follow-up counselling for parents, children as they grow up, and adult survivors of Rb includes genetic counselling, family planning and discussion of ways to minimize potential adverse treatment effects and secondary non-Rb malignancy risks. The counselling is most effective in face-to-face sessions repeated at each clinic visit, so that parents, older children and adults will have the opportunity to ask questions and request clarification. The growing and maturing child will also be progressively exposed to ongoing discussions and education about cancer awareness as they travel through the follow-up process. Concrete examples are used to illustrate the issues discussed. The goal is to ensure this information is incorporated into the lifestyles of the individuals with *RBI* germline mutations.

Other long-term radiation side effects

While radiation increases the lifelong risk of secondary non-Rb cancers in individuals with a germline *RBI* mutation, as described above,^{61,79} patients should be advised on the additional long-term effects of radiation, including:

- Cosmetic growth deformities that may require craniofacial reconstructive surgery when the patient has reached full growth. Such cosmetic deformities are known to be less common with the modern radiation techniques.¹²¹
- Cataracts and keratopathy, for which cataract removal and remedial therapy are available.
- Endocrine late effects due to possible exposure of the pituitary gland. Although this risk is small with modern radiotherapy techniques, it may still lead to growth hormone deficiency, hypothyroidism and possible fertility problems. For this reason, patients who have received radiotherapy should receive endocrine surveillance through oncology or endocrinology clinics.

Radioactive plaque therapy to treat localized small tumours does not carry risk of inducing secondary non-Rb cancers or cosmetic growth deformities.

Survivorship

Some survivors are significantly affected by their cancer experience, whereas others feel little or no impact upon their day-to-day lives. Areas that may be affected range from health and healthcare provision, educational opportunities, employment, and personal relationships.

Though limited research has been undertaken in this field, it has been suggested that cancer survivors have poorer outcomes with regard to employability, marriage and relationships, education, and access to insurance, in addition to the visual impairment-related quality-of-life issues we recognize with Rb survivors.¹²⁸ It is therefore suggested that any long-term follow-up program include access to a multidisciplinary care team to provide not only medical and nursing care, but also psychological and social work assistance (see “Psychosocial Care and Access to Services” chapter).

FOLLOW-UP—RECOMMENDATIONS

1. We recommend that all survivors of Rb receive individualized, lifelong follow-up and surveillance, counselling, and interventions for late effects of disease and treatment, delivered by a multidisciplinary team [*Consensus*].

Ophthalmology follow-up

2. We recommend that following completion of treatment, EUAs for children at risk of developing new Rb tumours continue as often as every 3 weeks, or at longer intervals as tumour activity decreases, until risk of new tumours and recurrences are low, and the child is able to cooperate in clinic (at about 3 years of age). The frequency of examinations will be highest when the child has a proven *RBI* germline mutation. [*Level 2*]^{54,56,130}
3. We recommend that following the end of EUAs, clinic visits for retinal exam should continue every 6 months to age 9, annually to age 15, and every 2–3 years thereafter for life, as illustrated in Figure 6 [*Consensus*].
4. We recommend that children shown to not carry the *RBI* mutant allele of their family through a blood test do not require EUA or intense surveillance [*Consensus*].
5. We recommend the examination of an enucleated socket for infection, fit of prosthesis and implant exposure or extrusion at every EUA and clinic visit [*Consensus*].
6. We recommend prescribing and monitoring the use of protective eyewear for children who are functionally unioocular [*Consensus*].
7. We recommend that Rb survivors of school age with significantly reduced visual fields or visual acuity less than 6/12 undergo visual assessment and referral to the Canadian National Institute for the Blind (CNIB) for additional assistance when appropriate [*Consensus*].

Oncology follow-up

8. We recommend that Rb survivors treated with chemotherapy or EBR undergo oncology clinic follow-up at 3- to 6-monthly intervals for 5 years after finishing chemotherapy, and then every 1–2 years until age 18 years, and then lifelong follow-up every 2 years in an adult oncology facility [*Consensus*].
9. We recommend that persons carrying an *RBI* germline mutation, or nongermline Rb survivors treated with chemotherapy or EBR, be seen in oncology clinic for counselling about risk of secondary non-Rb cancers, annually until age 18 years, then lifelong follow-up every 2 years in an adult oncology facility [*Consensus*].
10. We recommend that MRI replace CT scan if possible, in patients with *RBI* germline mutations, since diagnostic radiation may increase their already significant risk of secondary non-Rb malignancies [*Level 2*].⁸⁸
11. When there is clinical or pathological evidence of risk of extraocular Rb (TNM staging), we recommend bone marrow aspirate and (or) lumbar puncture every 3 months for 3 years after the last chemotherapy [*Level 2*].¹²²

12. We recommend that persons at risk for systemic metastases based on pathological examination of the enucleated eye be monitored for 5 years with periodic bone marrow aspirates, MRI of the head and orbits and whole-body MRI, if available [*Consensus*].
13. We recommend that patients at risk for CNS metastases be monitored every 3 to 8 months for 5 years, with lumbar punctures, MRI of the head, orbits and spine and whole-body MRI,⁸⁹ if available, followed by lifelong annual surveillance via an alternative follow-up program as locally available [*Consensus*].
14. We do *not* recommend oncology clinic follow-up for children with unilateral Rb, treated only by enucleation, who test negative in blood for the *RB1* mutations discovered in their tumour, since their risk of secondary non-Rb cancer is close to the normal population risk [*Consensus*].
15. We do *not* recommend repeated MRI of the head and orbits in children with a germline *RB1* mutation as screening for trilateral Rb, since this is not practical today in Canada [*Consensus*].

PSYCHOSOCIAL CARE AND ACCESS TO SERVICES

Introduction

Retinoblastoma (Rb) emerges in infancy or very early in life and presents unique psychosocial challenges to families and patients. At diagnosis, the burden falls on parents and close family members. Children are directly affected as they transition to adolescence and adulthood, when both the disease and treatment have major implications for important life choices.¹⁵²⁻¹⁵⁷

Psychosocial and financial supports for Rb families are important at the time of diagnosis, during active treatment, and throughout follow-up. Some children and families require continued support during the school years. Children with a hereditary gene mutation also need support for genetic counselling as they enter adulthood. This chapter provides an overview of psychosocial issues that may arise for Rb patients and their families. The consensus recommendations for appropriate psychosocial supports are guided by research and current best clinical practices.

Psychosocial Impacts of Pediatric Cancer

Families that are affected by a childhood cancer experience a wide range of emotions that begin at initial diagnosis, span treatment, and often persist through long-term follow-up. Uncertainties, a key cause of anxiety for many parents,¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ remain long after treatment is complete and the child is considered cured.^{157,161} Chemotherapy and radiotherapy treatment are high-stress events, each with risks to balance potential benefits (see "Follow-up" chapter). The potential for recurrence of tumour during treatment and active follow-up raises the possibility of complex and changing treatment

plans, requiring repeated parental consent. For many families, treatment depends on travel to another city and separation from precious social support networks. Travel may impose changing terms of employment for at least one parent and significant financial burdens on the family.¹⁶²⁻¹⁶⁴

The majority of psychosocial research in pediatric cancer concerns childhood leukemia. Outcomes show active support programs positively impact the long-term well-being of the child. Structured interventions reduce parental anxiety and improve both parental decision-making and treatment compliance.^{158,165,166} Many parents identified access to disease and treatment-related information to be key to effective support.^{167,168} Interdisciplinary healthcare teams are an effective way to meet the diverse information and psychosocial needs of childhood cancer families.¹⁶⁹

The Retinoblastoma Experience

Rb diagnosis induces short-term emotional distress for the parents and long-term concerns as the child transitions to adolescence and adulthood. Emotional responses experienced by Rb parents, patients, and family members during diagnosis, treatment, short-term follow-up and long-term quality of life are studied.^{157,170,171} Many Rb parents experience levels of stress and social disruption similar to parents of children with physical or developmental disabilities.¹⁷²⁻¹⁷⁶

Rb parents have described experiencing panic as they realized that something was severely wrong with their child's eye(s). The highest levels of stress arises in the first 2 months after the diagnosis of cancer.¹⁷⁷ Shock, anger, sadness, and disbelief are commonly reported at diagnosis.¹⁷⁰ Active treatment is often lengthy, generating chronic stress, sleep disturbances, and worry or anxiety about treatment decisions and the threat of recurrence. Many parents express concerns for their infant's well-being and worry how Rb will affect their own parental and caregiving role.^{157,170,171,178,179}

Post-treatment anxiety and confusion centre on why Rb developed and how the parents might have prevented the disease. The growing child becomes aware of vision loss or impairment.^{170,180} She/he often focuses on the loss of their eye, the ocular prosthesis, and altered facial structure caused by radiotherapy treatment.¹⁷⁰ Teasing or bullying frequently target the ocular prosthesis or facial asymmetry.^{170,180} Parents of school-aged Rb children commonly express anxiety over the integration process and the need for classroom support.^{157,170} Medically related phobias may emerge during or after treatment.^{157,170}

Adult Rb survivors face new and different challenges. Rb has been associated with reduced levels of education attainment, social integration, employment, and income.^{157,161,181} As young adults consider having children of their own, understanding and communicating risk to future offspring is of special concern when heritable Rb is present.¹⁸² Access to genetic counselling is critical at this period.

Access to Care

Availability and accessibility of appropriate psychosocial support complements ongoing medical treatment and checkups. A wide range of other supports—school support, genetic counselling, visual rehabilitation, financial support, palliative care, and bereavement support (described below)—are important, but often not accessible to all families in need.

A recent UK review showed that >90% of childhood cancer treatment centres employed social workers, child life/play specialists, genetic counsellors, and pediatric oncology nurses.¹⁶⁹ Patient-to-staff ratios varied significantly between institutions, with the largest ratios in counselling and psychological support. Lack of dedicated counselling personnel was offset by interdisciplinary treatment teams that used the considerable crossover between the staff roles to provide individual and family care. In shared-care situations, external professionals often provided support for Rb families.¹⁶⁹ Clinical psychologists were rarely included on childhood cancer treatment teams.^{169,183}

Components of Psychosocial Care

Patient and family support—family-centred care model

Family-centred healthcare is an approach that acknowledges the vital role families play in a child's well-being. This model of care promotes effective parental decision-making while respecting family and cultural values and beliefs. Mothers and fathers are encouraged to share and actively participate in caregiving during their child's hospitalization. Family-centred care depends on a comprehensive assessment including language and communication styles, family and societal issues, psychosocial stressors, and health beliefs and practices.¹⁸⁴ Optimal care is provided by interdisciplinary teams.¹⁸⁵ The importance of attentive and interactive care during the diagnosis stage is of particular importance to Rb parents. When parents' reasons for first seeking medical attention are minimized and (or) disregarded, there is a greater likelihood of reduced adherence to treatment. This can negatively affect the long-term well-being of the child.¹⁷⁰

Structured psychosocial assessment and care during treatment

The presentation of Rb in infancy or early childhood exposes the child and family to significant social disruption and psychosocial stress. Rb parents benefited greatly when psychosocial support was provided at diagnosis, throughout active treatment, and post-treatment. The best outcomes were obtained when such supports were integrated with medical treatment.¹⁷⁰

Providing initial and ongoing psychosocial support services is a clearly established component of care in designated UK childhood cancer treatment centres. However, few formal standard practices and procedures were documented in a review of this system.¹⁶⁹ The team approach with overlapping support roles for healthcare professionals may be considered "best practice," but often lacked formal

documentation and varied in degree of implementation. For example, >75% of the studied treatment centres rely on informal psychosocial assessments at intake. Most centres embark on formal assessment only if a specific need is identified. These were usually performed by social workers. Existing support programs typically focus on patients and parents. Few support resources are available for siblings and other family members.¹⁶⁹

Child life

Child life specialists are experts in child development who promote effective coping through play, preparation, education, and self-expression activities. They provide emotional support for families and children facing challenging experiences during hospitalization. The American Academy of Pediatrics affirms that child life is an essential component in quality pediatric healthcare,¹⁸⁶ and most institutions providing treatment for childhood cancer have child life specialists on their multidisciplinary teams.

Child life interventions often rely on focused play and self-expression activities to help the child to identify and understand the wide variety of emotions they experience during treatment.¹⁸⁵ Working directly with Rb children, child life specialists can provide focused support and preparation for medical procedures, increasing the child's compliance with treatment while reducing their anxiety and discomfort.

Communication Tools

Effective parent-doctor communication is highly valued by parents and families. It is shown to significantly decrease parental and family stress.¹⁸⁷ Most Rb parents preferred to speak directly with the treating ophthalmologist, but recognized limitations on physician availability, and relied on nursing staff and social workers for most information and explanations.¹⁸⁸ Parents often needed to revisit details of their child's diagnosis and treatment to better understand Rb and potential outcomes.¹⁸⁵ This level of understanding is an important part of fully informed consent.⁹¹

Written information as standard practice best addresses information needs of Rb parents. However, the information must be accurate and appropriately written for the parents' level of education. The UK survey found information availability and format varied by treatment centre. Feedback from parents was used by 60% of the surveyed centres to improve content and quality of information, and 75% of centres provided translations and interpretations.¹⁶⁹

The internet has dramatically improved access to information. Online resources are highly utilized by many Rb families. They locate treatment centres, explore leading edge or experimental treatments, and identify community support resources. The majority of parents identify online resources as helpful, but less reliable or trusted, and prefer printed materials. Informal social networks between Rb parents and families are often established and maintained through email and web-based communication tools. These

relationships are important sources of information and support.^{185,188}

Recent Rb research identified a cluster of parental risk factors that impact the understanding of complex medical information that may in turn influence the informed consent process.⁹¹ Language fluency significantly affects parental understanding of Rb treatment and risk. Physician language fluency may also impact effective communication with parents. This finding underlines the importance of readily available language translation services whenever parent-physician communication involves informed consent. Further, younger parents were at greater risk of not fully understanding treatment complexity, even with high levels of education. Presenting a visual timeline of treatment allowed parents with high school or less education to quickly and accurately understand the complexity and risk of treatment, potentially offsetting the disadvantage of lower education. Parents are at greatest risk of misconceptions about treatment and risk at the time of diagnosis, just when they are required to provide fully informed consent. Extra care at this critical time is important to ensure parents receive satisfactory answers to all questions for fully informed consent.

Support groups

Pediatric cancer support groups vary in structure, purpose, and focus. Availability is based on both patient population and skilled leadership. Support groups for parents remain the most common, but specialized support groups have developed to address specific group needs and concerns. Many local and national organizations provide funding, settings, and leadership for these groups.¹⁸⁹ In the UK, social workers and nursing staff provide leadership for most onsite groups. Families are also referred to voluntary sector organizations. Barriers to participation included availability of group, parental time constraints, lack of available or affordable childcare, distance and transportation concerns, and feeling uncomfortable disclosing personal feelings in a group setting.¹⁸⁵

In Canada, geographical dispersion of families decreases availability of support groups. Social workers conduct support groups at Rb treatment centres with a large patient population. When possible, parents are referred to local service clubs that offer support groups. Parent/family days or weekends are an effective way of bringing individuals and families together with the goal of providing support and education, often with a recreational component. These support events are often sponsored by organizations affiliated with the treatment centre, or by specific childhood cancer groups.¹⁸⁵ The Canadian Retinoblastoma Society (<http://www.rbsociety.ca/>) provides this major education and support resource for Rb families.

Long-term psychosocial support

Advances in modern medicine have improved the survival rates of children with cancer. Increased survivorship often means childhood cancer events are treated much like

a chronic illness, albeit with a less certain future.¹⁸⁵ Half of the UK pediatric oncology treatment centres provided ongoing psychosocial support for survivors and their families, usually through the consultant oncologist. Support varied from open-door policies to regular clinical checkups. Formal policies and procedures were rare.¹⁶⁹ A similar pattern of support is provided in tertiary Canadian treatment centres. Oncologists and their teams are often, and informally, the point-of-contact for long-term support. Genetic counsellors also provide long-term support for families affected with heritable Rb.

Survivorship

Re-educating Rb survivors about their diagnosis and treatment as they get older is extremely important. Easy access and open communication with a medical expert is vital. Young Rb adults often have questions about late effects of treatment, risk of secondary non-Rb malignancies, and risk to future offspring.¹⁸⁵ Young adults may be challenged by issues of disclosure to a potential partner/spouse with respect to risk to future offspring. Medical disclosure may also impact insurability or premiums.^{185,190} However, the Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA)² passed by the United States Senate in May 2008 may inspire similar laws preventing this in Canada.

Transition support to school

Schools may provide education assistants and (or) teachers specializing in visual impairment. Effective communication with the staff is important as Rb children make the transition to school. Interventions focus on identifying necessary classroom supports, and educating school staff (and classmates, if appropriate) about vision status, the prosthetic eye, and advice about contact sports and wearing protective eyewear to guard against accidental injury of the only eye. Written information for schools and teachers should be a best practice.^{152,155,156,172} In the UK, a majority of treatment centres (75%) had written procedures for school transition support. However, fewer than half of the procedures were developed through formal processes. Over 90% of centres designated pediatric nurses, social workers, and (or) play specialists to provide outreach services to Rb families through home visits and telephone support.¹⁶⁹

In Canada, transition support is provided through a variety of local and regional hospital, service club, and publicly funded programs. Rb teams may also refer families to appropriate vision resource programs operated by the Canadian National Institute for the Blind (CNIB), visual rehabilitation services offered by agencies or service clubs, and assistive device programs operated by provincial governments.

Genetic testing and counselling

Genetic counselling can aid the informed consent process¹⁹¹ and increase the likelihood that individuals will attend available support groups.¹⁹² Availability of genetic

counselling is most relevant to Rb children and families at diagnosis and again in early adulthood. At diagnosis, genetic screening will determine to what extent the child and other siblings are affected. Testing and counselling can guide current treatment decisions and help parents make informed choices on future children. Young adult bilateral Rb survivors must consider the possibility that their own children will be at risk for Rb. If they have heritable Rb and choose to have children, counselling can inform decisions on pre- and postnatal Rb care. Available options may raise certain ethical and emotional dilemmas for some individuals. These are best addressed through discussion with a genetic counsellor (see “Genetic Analysis” chapter).

Financial support

Unanticipated costs associated with Rb treatment can be a major stressor for families. Travel costs and accommodation near the treatment centre are problematic for many families.¹⁶⁹ In Canada, financial support for treatment-related costs varies by province. Most families have access to provincial needs-based programs that cover at least a portion of travel and accommodation costs associated with referral to a regional treatment centre. Some programs cover the costs upfront, while others reimburse for expenses. Team social workers assist families with program contacts, and advocate on their behalf when necessary. Families may access service organizations and clubs that provide financial supports (e.g., Ronald McDonald House or Lions Club). Provincial programs provide financial supports to qualifying special-needs families (e.g., Ontario’s Assistive Devices Program [ADP] and Assistance to Children with Severe Disabilities Program [ACSD]).^{193,194}

Palliative care

Effective palliative care must address psychosocial needs of the family, including sibling support, school intervention, spiritual support, anticipatory grief counselling, and bereavement follow-up.³⁵ Access is often a barrier as many communities do not offer specialized palliative care for children. Treatment-related issues may be barriers to timely and appropriate use of a palliative care model. Physicians and parents may find it difficult to forego further efforts at curative treatments.¹⁹⁵ Community-based palliative care is uncommon because few primary care physicians or general and subspecialty pediatricians are trained to provide palliative care to children.³⁵ Home-based palliative care requires community-based nurses to act as continuous caregivers to the child and family. This care model often extends to bereavement support.¹⁹⁶

Bereavement support

Bereavement support provides flexible, needs-based support and education to families following the death of their child.¹⁸⁵ Counselling and peer support services are generally available in the community. Support materials for parents, siblings, and other family members are available through

books, videotapes, and websites. Physician contact with parents immediately following the child’s death is especially important. Families have a specific need for reassurance that everything possible had been done for their child.¹⁹⁷

PSYCHOSOCIAL CARE AND ACCESS TO SERVICES—RECOMMENDATIONS

1. We recommend that ongoing psychosocial support and timely and equal access to care is important for all Rb children and their families [*Consensus*].
2. We recommend that Rb families have easy and equitable access to [*Consensus*]:
 - A social worker or clinical psychologist with Rb or childhood cancer expertise, from the time of diagnosis onwards.
 - Structured psychosocial assessments at diagnosis and key points during treatment.
 - A child life specialist during active treatment.
 - Accurate, understandable, as-needed information in a variety of formats.
 - Risk/informed consent information meeting parent language/age/education criteria.
 - Advocacy services by professionals or community agencies for parents requiring additional support to access appropriate services.
 - A centralized referral source providing links to hospital and community support groups.
 - Long-term psychosocial support from diagnosis through adulthood.
 - High-level genetic testing at certified laboratory and genetic counselling for all affected family members.
 - Financial support for out-of-pocket costs related to treatment.
 - Visual rehabilitation services.
 - Aids for low vision.
 - Prosthetic eye service.
 - Pediatric palliative care and bereavement services.

PUBLIC AWARENESS AND EDUCATION

Introduction

Increased awareness and education about retinoblastoma (Rb) and its presenting symptoms may lead to earlier diagnosis, and consequently, a higher likelihood of cure and better vision potential for affected eyes. With these guidelines, we describe educational resources available to the general public and healthcare professionals, and discuss several successful Rb public awareness campaigns. We conclude with recommendations to increase Rb awareness and education in Canada.

Education for Parents

Parents, rather than healthcare professionals, are usually the first to notice the initial ocular signs of Rb. In one large study, the initial presenting sign in the vast majority of Rb

cases (80%, 1315/1632) was detected by a family member or friend.¹³ Parental delay (between noting a sign and consulting a healthcare professional) was a median of 2.8 weeks (range 1–88 weeks).¹²

To inform and empower parents, public education about leukocoria (white pupil) and Rb is essential. As the time frame available for observation is much greater for parents, focusing on educating parents rather than increasing professional screening may be the most effective way to increase early detection of Rb. Educating the public on the signs and symptoms of Rb could empower parents to persuade a reluctant primary healthcare professional to refer to a specialist.

Internet resources

Many parents use the internet to research a white pupil, and arrive at their first physician visit with a great deal of good information on leukocoria and its common causes. Reliable sites (e.g., major pediatric and vision health association sites) could increase the likelihood of being a search engine “hit” by ensuring the keywords “white pupil” are used in their materials. Additionally, such sites would need to ensure the information on Rb is current and accurate. Many such sites currently contain no or inaccurate information on Rb.

Public awareness campaigns

Awareness campaigns to educate the public on the signs and symptoms of leukocoria are likely to increase the rates of early detection of Rb, and the likelihood of parents taking their child to a specialist sooner. Awareness campaigns in developing countries, where the majority of Rb cases present as advanced disease, have met with some success. Though presentation in Canada generally occurs earlier than in developing countries, awareness campaigns could reduce the number of advanced Rb cases in Canada, and lead to even earlier detection, resulting in better visual outcome.

In Brazil, a national campaign for early diagnosis of Rb was initiated in September 2002.¹⁹⁸ A public service announcement highlighting leukocoria as a symptom of cancer (www.tucca.org.br) was broadcast on several television stations throughout Brazil, and offered a toll-free telephone number the public could call to get more information. In addition to the television advertisement, educational materials were provided to the general public, primary healthcare workers, and ophthalmologists. Two years into the campaign, 20 cases of Rb were diagnosed as a direct result of the campaign.

Similarly, in Honduras, an Rb awareness campaign was initiated to promote early diagnosis. Information about Rb was disseminated to parents via government health clinics during the annual vaccination campaigns beginning in 2003.¹⁹⁹ Awareness materials included posters and flyers, and were complemented by television and radio advertisements about Rb. In the years following the campaign, the percentage of Rb patients presenting in the clinic with

extraocular disease was only 35%, compared to the 75% in the 8 years prior to the start of the campaign.¹⁹⁹

Increasing awareness of photoleukocoria

In Canada, a public awareness campaign to inform the public about photoleukocoria has been initiated by Maria Pezzente, mother of a child with trilateral Rb. Internationally, Maria has approached camera manufacturing and photograph developing companies to help raise awareness of leukocoria as a presenting sign of Rb. Through a simple letter and photographs demonstrating her child's leukocoria, the public is encouraged to seek care when photographs of children show photoleukocoria. This project now seeks camera manuals that will include information on leukocoria, and photo developer services will publish examples of photoleukocoria to educate their customers.

Education for Physicians

Once parents notice signs of potential Rb, their healthcare practitioners must know to respond with prompt referral. In the United Kingdom (UK), the majority of patients have to consult with >2 primary healthcare professionals before obtaining a referral to an ophthalmologist.¹² This suggests many primary healthcare professionals may not be aware of the presenting signs of Rb (see “Referral and Diagnosis” chapter.) Although similar data are not available for Canada, anecdotal evidence indicates that in many cases, referral of Rb patients to a specialist is also delayed, likely due to lack of physician awareness of Rb.

To increase awareness of the presenting signs of Rb among healthcare professionals in the UK, from 2003–2004 the Childhood Eye Cancer Trust (CHECT) targeted offices of general practitioners and pediatricians with an education campaign called “See Red” (<http://www.chect.org.uk/page.php?id=32&aid=33&s=6>). A simple poster, describing the correct method for how and when to administer the red reflex test (see “Screening” chapter, Table 2), was provided to healthcare professionals throughout the UK. This was followed in 2005 with an educational leaflet about Rb, sent to over 3600 UK ophthalmology departments and clinical directorates.

PUBLIC AWARENESS AND EDUCATION—RECOMMENDATIONS

1. We recommend that information on Rb be included in public healthcare packages given to new parents [*Consensus*].
2. We recommend that major pediatric and vision screening associations provide information on signs and symptoms of Rb in their print and online public information materials [*Consensus*].
3. We recommend that information about the proper performance of the red reflex test be provided to all those with a responsibility to perform this screening (pediatricians, nurses, family doctors) (see “Screening” chapter) [*Consensus*].

4. We recommend that information on signs and symptoms of Rb be provided to Canadian healthcare professionals who see young children and pregnant women in their clinics [*Consensus*].
5. We recommend that Rb education be included in the healthcare curricula [*Consensus*].

REFERENCES

1. Seregard S, Lundell G, Svedberg H, Kivela T. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology*. Jun 2004;111(6):1228-1232.
2. Douglas NM, Dockerty JD. Population-based survival of children in New Zealand diagnosed with cancer during 1990-1993. *Eur J Cancer*. Jul 2005;41(11):1604-1609.
3. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO-CARE Working Group study. *J Clin Oncol*. Jun 1 2005;23(16):3742-3751.
4. MacCarthy A, Draper GJ, Steliarova-Foucher E, Kingston JE. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. Sep 2006;42(13):2092-2102.
5. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z, Ling V, Chan HS. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol*. Nov 1996;114(11):1321-1328.
6. Davis D, Goldman J, Palda V. *Handbook on Clinical Practice Guidelines*. Ottawa, Ontario: Canadian Medical Association; 2007.
7. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. 2001.
8. McDaid C, Hartley S, Bagnall AM, Ritchie G, Light K, Riemsma R. Systematic review of effectiveness of different treatments for childhood retinoblastoma. *Health Technol Assess*. Dec 2005;9(48):iii, ix-x, 1-145.
9. Ferris FL, 3rd, Chew EY. A new era for the treatment of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. Nov 1996;114(11):1412.
10. Committee. CDACPG. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2003;27(suppl2):S1-S152.
11. Lau D, Douketis J, Morrison K, al; e, Panel. OCCPGE. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *Cmaj*. 2007;176(8 Suppl):S1-13.
12. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol*. Dec 1999;83(12):1320-1323.
13. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, Vora RA, Lee TC, Hochberg HM, Kirsztot J, Ranjithan M. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*. Dec 2003;112(6 Pt 1):1248-1255.
14. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW, 3rd. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*. Mar 1998;132(3 Pt 1):505-508.
15. Kaimbo WK, Mvitu MM, Missotten L. Presenting signs of retinoblastoma in Congolese patients. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2002(283):37-41.
16. Kao LY, Su WW, Lin YW. Retinoblastoma in Taiwan: survival and clinical characteristics 1978-2000. *Jpn J Ophthalmol*. Sep-Oct 2002;46(5):577-580.
17. Ozkan A, Pazarli H, Celkan T, Karaman S, Apak H, Kaner G, Uzel O, Yildiz I. Retinoblastoma in Turkey: survival and clinical characteristics 1981-2004. *Pediatr Int*. Aug 2006;48(4):369-373.
18. Chak M, Wade A, Rahi JS. Long-term visual acuity and its predictors after surgery for congenital cataract: findings of the British congenital cataract study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Oct 2006;47(10):4262-4269.
19. Lundvall A, Kugelberg U. Outcome after treatment of congenital bilateral cataract. *Acta Ophthalmol Scand*. Dec 2002;80(6):593-597.
20. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*. Mar 2002;109(3):E45.
21. Sondhi N, Archer SM, Helveston EM. Development of normal ocular alignment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. Sep-Oct 1988;25(5):210-211.
22. Thorn F, Gwiazda J, Cruz AA, Bauer JA, Held R. The development of eye alignment, convergence, and sensory binocularity in young infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Feb 1994;35(2):544-553.
23. Weinacht S, Kind C, Monting JS, Gottlob I. Visual development in preterm and full-term infants: a prospective masked study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Feb 1999;40(2):346-353.
24. Marshall J, Gole GA. Unilateral leukocoria in off axis flash photographs of normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):709-711.
25. Canzano JC, Handa JT. Utility of pupillary dilation for detecting leukocoria in patients with retinoblastoma. *Pediatrics*. Oct 1999;104(4):e44.
26. Basmak H, Sahin A, Yildirim N, Saricicek T, Yurdakul S. The angle kappa in strabismic individuals. *Strabismus*. Oct-Dec 2007;15(4):193-196.
27. Choi RY, Kushner BJ. The accuracy of experienced strabismologists using the Hirschberg and Krimsky tests. *Ophthalmology*. Jul 1998;105(7):1301-1306.
28. Riddell PM, Hainline L, Abramov I. Calibration of the Hirschberg test in human infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Feb 1994;35(2):538-543.
29. Eskridge JB, Perrigin DM, Leach NE. The Hirschberg test: correlation with corneal radius and axial length. *Optom Vis Sci*. Apr 1990;67(4):243-247.
30. DeRespini PA, Naidu E, Brodie SE. Calibration of Hirschberg test photographs under clinical conditions. *Ophthalmology*. Jul 1989;96(7):944-949.
31. Griffin JR, McLin LN, Schor CM. Photographic method for Bruckner and Hirschberg testing. *Optom Vis Sci*. Jul 1989;66(7):474-479.
32. Brodie SE. Photographic calibration of the Hirschberg test. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Apr 1987;28(4):736-742.
33. Recommendations for preventive pediatric health care. Committee on Practice and Ambulatory Medicine. *Pediatrics*. Aug 1995;96(2 Pt 1):373-374.
34. Eye examination and vision screening in infants, children, and young adults. American Academy of Pediatrics Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology. *Pediatrics*. Jul 1996;98(1):153-157.
35. AAP. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care. Palliative care for children. *Pediatrics*. Aug 2000;106(2 Pt 1):351-357.
36. AAP. American Academy of Pediatrics Policy Statement. Organ-

- izational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/ or Improve the Health of All Children. Section on Ophthalmology. *Pediatrics*. May 2002;109(5):2.
37. AOA. American Optometric Association. Optometric Clinical Practice Guideline. Pediatric Eye and Vision Examination.
38. APHA. American Public Health Association. Policy Statement Database. Improving Early Childhood Eyecare.; 2001.
39. HealthyVision2010. Healthy Vision 2010 Examination and Prevention. Objective 28-2 Vision Screening for Children (age 5 and under).
40. CAO. The Canadian Association of Optometrists. Exam Frequency: Regular Eye Examinations.
41. CAO. The Children's Vision Initiative.
42. CAO. The Canadian Association of Optometrists. The need for comprehensive examination of pre-School children. 2004.
43. Community Paediatrics Committee CPS. Vision screening in infants, children and youth. *Paediatrics & Child Health*. Vol 3; 1998; Reaffirmed February 2007:261-262.
44. Community Paediatrics Committee CPS. Vision screening in infants, children and youth. *Paediatrics & Child Health*. Vol 14; 2009:246-248.
45. Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. In: Singh A, ed. *Ophthalmic Oncology, Ophthalmology Clinics of North America*. Vol 18. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:41-53.
46. Wilson TW, Chan HS, Moselhy GM, Heydt DD, Jr., Frey CM, Gallie BL. Penetration of chemotherapy into vitreous is increased by cryotherapy and cyclosporine in rabbits. *Arch Ophthalmol*. Nov 1996;114(11):1390-1395.
47. Chan HS, Gallie BL, Munier FL, Beck Popovic M. Chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmol Clin North Am*. Mar 2005;18(1):55-63, viii.
48. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, Abramson DH, Seddon JM, Stovall M, Li FP, Fraumeni JF, Jr. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol*. Apr 1 2005;23(10):2272-2279.
49. Wong FL, Boice JD, Jr., Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, Goldman MB, Seddon JM, Tarbell N, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *Jama*. Oct 15 1997;278(15):1262-1267.
50. Schueler AO, Hosten N, Bechrakis NE, Lemke AJ, Foerster P, Felix R, Foerster MH, Bornfeld N. High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. Mar 2003;87(3):330-335.
51. Provenzale JM, Gururangan S, Klintworth G. Trilateral retinoblastoma: clinical and radiologic progression. *AJR Am J Roentgenol*. Aug 2004;183(2):505-511.
52. Gallie B, Erraguntla V, Heon E, Chan H. Retinoblastoma. In: Taylor D, Hoyt C, eds. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Vol Chapter 50: ELSEVIER; 2004:486-504.
53. Birch E, Stager D, Wright K, Beck R. The natural history of infantile esotropia during the first six months of life. Pediatric Eye Disease Investigator Group. *J Aapos*. Dec 1998;2(6):325-328; discussion 329.
54. Richter S, Vandezande K, Chen N, Zhang K, Sutherland J, Anderson J, Han L, Panton R, Branco P, Gallie B. Sensitive and Efficient Detection of RB1 Gene Mutations Enhances Care for Families with Retinoblastoma. *Am J Hum Genet*. Feb 2003;72(2):253-269.
55. Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma: Revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am J Med Genet*. Aug 15 2004;129C(1):23-28.
56. Houdayer C, Gauthier-Villars M, Lauge A, Pages-Berhouet S, Dehainault C, Caux-Moncoutier V, Karczynski P, Tosi M, Doz F, Desjardins L, Couturier J, Stoppa-Lyonnet D. Comprehensive screening for constitutional RB1 mutations by DHPLC and QMPSE. *Hum Mutat*. Feb 2004;23(2):193-202.
57. Lohmann DR, Brandt B, Hopping W, Passarge E, Horsthemke B. Distinct RB1 gene mutations with low penetrance in hereditary retinoblastoma. *Hum Genet*. Oct 1994;94(4):349-354.
58. Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, Seddon J, Boice JD. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(14):1121-1128.
59. Kleinerman RA, Tarone RE, Abramson DH, Seddon JM, Li FP, Tucker MA. Hereditary retinoblastoma and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. Dec 20 2000;92(24):2037-2039.
60. Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst*. Mar 3 2004;96(5):357-363.
61. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk [see comments]. *Ophthalmology*. 1998;105(4):573-579; discussion 579-580.
62. Valenzuela A, Chan HSL, Heon E, Gallie BL. A Language for Retinoblastoma: Guidelines Through Standard Operating Procedures. In: Reynolds J, ed. *Pediatric Retina*. New York: Marcel Dekker Inc; In Press.
63. Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, Detsky AS. Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma [see comments]. *Am J Hum Genet*. 1996;59(2):301-307.
64. Sippel KC, Fraioli RE, Smith GD, Schalkoff ME, Sutherland J, Gallie BL, Dryja TP. Frequency of somatic and germ-line mosaicism in retinoblastoma: implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):610-619.
65. Rushlow D, Piovesan B, Zhang K, Prigoda-Lee NL, Marchong MN, Clark RD, Gallie BL. Detection of mosaic RB1 mutations in families with retinoblastoma. *Hum Mutat*. May 2009;30(5):842-851.
66. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*. 1971;68(4):820-823.
67. Musarella MA, Gallie BL. A simplified scheme for genetic counseling in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1987;24(3):124-125.
68. Bojinova RI, Schorderet DF, Addor MC, Gaide AC, Thonney F, Pescia G, Nenadov-Beck M, Balmer A, Munier FL. Further delineation of the facial 13q14 deletion syndrome in 13 retinoblastoma patients. *Ophthalmic Genet*. Mar 2001;22(1):11-18.
69. Wilson MG, Melnyk J, Towner JW. Retinoblastoma and deletion D (14) syndrome. *J Med Genet*. Sep 1969;6(3):322-327.
70. Punnett A, Teshima I, Heon E, Budning A, Sutherland J, Gallie BL, Chan HS. Unique insertional translocation in a childhood Wilms' tumor survivor detected when his daughter developed bilateral retinoblastoma. *Am J Med Genet A*. Jul 1 2003;120A(1):105-109.
71. Sparkes R, Muller H, Klisak I, JA. A. Retinoblastoma with 13q chromosomal deletion associated with maternal paracentric inversion of 13q. *Science*. 1979;203:1027-1029.
72. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol*. Oct 2008;112(4):813-819.

73. Kozlowski P, Knippel A, Stressig R. Individual risk of fetal loss following routine second trimester amniocentesis: a controlled study of 20,460 cases. *Ultraschall Med.* Apr 2008;29(2):165-172.
74. Daniilidis A, Karydas H, Zournatzi V, Tantanasis T, Giannoulis C, Tzafettas J. A four - year retrospective study of amniocentesis: one centre experience. *Hippokratia.* Apr 2008;12(2):113-115.
75. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol.* Sep 2007;110(3):687-694.
76. BenEzra D. In vitro fertilization and childhood retinoblastoma. *Br J Clin Pharmacol.* Jun 2005;59(6):724.
77. Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AY, van Leeuwen FE. In-vitro fertilisation and retinoblastoma. *Lancet.* Apr 19 2003;361(9366):1392.
78. Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, Tretter T, Gombos DS. Familial retinoblastoma: where and when? *Acta Ophthalmol Scand.* Jun 1998;76(3):334-338.
79. Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, Seddon J, Tarbell N, Boice JD, Jr. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst.* Jul 21 1993;85(14):1121-1128.
80. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Tarone RE, Fraumeni JE, Jr. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst.* Jan 3 2007;99(1):24-31.
81. Ellsworth RM. Retinoblastoma. *Mod Probl Ophthalmol.* 1977;18:94-100.
82. Chan HS, DeBoer G, Thiessen JJ, Budning A, Kingston JE, O'Brien JM, Koren G, Giesbrecht E, Haddad G, Verjee Z, Hungerford JL, Ling V, Gallie BL. Combining cyclosporin with chemotherapy controls intraocular retinoblastoma without requiring radiation. *Clin Cancer Res.* Sep 1996;2(9):1499-1508.
83. Friedman DL, Himmelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, Bunin GR, Meadows AT. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol.* Jan 2000;18(1):12-17.
84. Rodriguez-Galindo C, Chantada GL, Haik BG, Wilson MW. Treatment of Retinoblastoma: Current Status and Future Perspectives. *Curr Treat Options Neurol.* Jul 2007;9(4):294-307.
85. Sobin LH, Wittekind CL. *TNM classification of malignant tumors, 6th edition.* New York: John Wiley & Sons; 2002.
86. Khetan V, Chan HSL, Wang L, Gallie BL. Chapter 39. Prognostic Factors in Retinoblastoma. In: Gospodarowicz M, Koh E-S, eds. *Prognostic Factors in Cancer, Third Edition.* Wylie & Sons, Inc.; 2006.
87. Finger P, Harbour J, Murphree A, Karciglu Z, Seregard S, Albert D, Augsburger J, Chevez-Barrios P, Coupland S, Eagle R, Edward D, Gallie B, Haik B, Harocopos G, Hungerford J, Kivela T, Milman T, Rootman J. Chapter 44: Retinoblastoma. *AJCC Cancer Staging Manual.* Springer Science and Business Media LLC; 2009.
88. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* Nov 29 2007;357(22):2277-2284.
89. Laffan EE, O'Connor R, Ryan SP, Donoghue VB. Whole-body magnetic resonance imaging: a useful additional sequence in paediatric imaging. *Pediatr Radiol.* Jun 2004;34(6):472-480.
90. Kellenberger CJ, Miller SE, Khan M, Gilday DL, Weitzman S, Babyn PS. Initial experience with FSE STIR whole-body MR imaging for staging lymphoma in children. *Eur Radiol.* Oct 2004;14(10):1829-1841.
91. Panton RL, Downie R, Truong T, Mackeen L, Kabene S, Yi QL, Chan HS, Gallie BL. A visual approach to providing prognostic information to parents of children with retinoblastoma. *Psychooncology.* Aug 13 2008.
92. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:31.
93. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* Nov 1996;114(11):1339-1343.
94. Bowles E, Corson TW, Bayani J, Squire JA, Wong N, Lai PB, Gallie BL. Profiling genomic copy number changes in retinoblastoma beyond loss of RB1. *Genes Chromosomes Cancer.* Feb 2007;46(2):118-129.
95. Vincent AL, Webb MC, Gallie BL, Heon E. Prosthetic conformers: a step towards improved rehabilitation of enucleated children. *Clin Experiment Ophthalmol.* Feb 2002;30(1):58-59.
96. Anteby I, Ramu N, Gradstein L, Miskin H, Pe'er J, Benezra D. Ocular and orbital complications following the treatment of retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol.* Apr-Jun 1998;8(2):106-111.
97. Hautz W, Gralek M, Karczmarewicz B, Kanigowska K, Klimczak-Slaczka D, Chipczynska B. [Evaluation of results of enucleations with orbital implant in children and adolescents]. *Klin Oczna.* 2006;108(7-9):312-315.
98. Dimaras H, Khetan V, Halliday W, Orlic M, Prigoda NL, Piovesan B, Marrano P, Corson TW, Eagle RC, Jr., Squire JA, Gallie BL. Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet.* May 15 2008;17(10):1363-1372.
99. Hamel P, Heon E, Gallie BL, Budning AS. Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop. *J Aapos.* Dec 2000;4(6):334-337.
100. Abramson DH. The focal treatment of retinoblastoma with emphasis on xenon arc photocoagulation. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1989;194:3-63.
101. Abramson DH, Ellsworth RM, Grumbach N, Kitchin FD. Retinoblastoma: survival, age at detection and comparison 1914-1958, 1958-1983. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* Nov-Dec 1985;22(6):246-250.
102. Imhof SM, Moll AC, Schouten-van Meeteren AY. [Intraocular retinoblastoma: new therapeutic options]. *Ned Tijdschr Geneeskde.* Nov 10 2001;145(45):2165-2170.
103. Deegan WF. Emerging strategies for the treatment of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol.* Oct 2003;14(5):291-295.
104. Schuele AO, Jurkles C, Heimann H, Wieland R, Havers W, Bornfeld N. Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma. *Br J Ophthalmol.* Jan 2003;87(1):90-95.
105. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology.* Oct 1999;106(10):1947-1950.
106. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Merchant TE, Billups CA, Shah N, Cain A, Langston J, Lipson M, Kun LE, Pratt CB. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol.* May 15 2003;21(10):2019-2025.
107. Mulvihill A, Budning A, Jay V, Vandenhoven C, Heon E, Gallie BL, Chan HS. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* Aug 2003;121(8):1120-1124.
108. Chan HS, DeBoer G, Haddad G, Gallie BL, Ling V. Multidrug resistance in pediatric malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am.* Apr 1995;9(2):275-318.

109. Shields CL, Shields JA. Editorial: chemotherapy for retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol.* Jun 2002;38(6):377-378.
110. Harbour JW. What is the best treatment for retinoblastoma? *Am J Ophthalmol.* Sep 2004;138(3):471-473.
111. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, Shields JA. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology.* Dec 2006;113(12):2276-2280.
112. Dunkel IJ, Lee TC, Shi W, Beaverson KL, Novetsky D, Lyden D, Finlay JL, McCormick B, Abramson DH. A phase II trial of carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* Oct 15 2007;49(5):643-648.
113. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Ness S, Meadows AT, Shields JA. Macular retinoblastoma managed with chemoreduction: analysis of tumor control with or without adjuvant thermotherapy in 68 tumors. *Arch Ophthalmol.* Jun 2005;123(6):765-773.
114. Namouni F, Doz F, Tanguy ML, Quintana E, Michon J, Pacquement H, Bouffet E, Gentet JC, Plantaz D, Lutz P, Vannier JP, Validire P, Neuenschwander S, Desjardins L, Zucker JM. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer.* Dec 1997;33(14):2368-2375.
115. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, Kingston J, Chantada G, Dunkel IJ, Antoneli CB, Greenwald M, Haik BG, Leal CA, Medina-Sanson A, Scheffer AC, Veerakul G, Wieland R, Bornfeld N, Wilson MW, Yu CB. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology.* Jul 2007;114(7):1378-1383.
116. Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer.* May 1986;53(5):661-671.
117. Kaye FJ, Harbour JW. For whom the bell tolls: susceptibility to common adult cancers in retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst.* Mar 3 2004;96(5):342-343.
118. Schlienger P, Campana F, Vilcoq JR, Asselain B, Dendale R, Desjardins L, Dorval T, Quintana E, Rodriguez J. Nonocular second primary tumors after retinoblastoma: retrospective study of 111 patients treated by electron beam radiotherapy with or without TEM. *Am J Clin Oncol.* Aug 2004;27(4):411-419.
119. Krengli M, Hug EB, Adams JA, Smith AR, Tarbell NJ, Munzenrider JE. Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Feb 1 2005;61(2):583-593.
120. Munier FL, Verwey J, Pica A, Balmer A, Zografos L, Abouzeid H, Timmerman B, Goitein G, Moeckli R. New developments in external beam radiotherapy for retinoblastoma: from lens to normal tissue-sparing techniques. *Clin Experiment Ophthalmol.* Jan-Feb 2008;36(1):78-89.
121. Sahgal A, Millar B, Michaels H, Jaywant S, Chan H, Heon E, Gallie B, Laperriere N. Focal Stereotactic External Beam Radiotherapy as a Vision-sparing Method for the Treatment of Peripapillary and Perimacular Retinoblastoma: Preliminary Results. *Clinical Oncology.* 2006;18:628-634.
122. Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Matthey KK, Murray TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol.* Jan 2001;119(1):41-48.
123. Kremens B, Wieland R, Reinhard H, Neubert D, Beck JD, Klingebiel T, Bornfeld N, Havers W. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant.* Feb 2003;31(4):281-284.
124. Bellaton E, Bertozzi AI, Behar C, Chastagner P, Brisse H, Sainte-Rose C, Doz F, Desjardins L. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol.* Mar 2003;87(3):327-329.
125. Canada CCSNCIo. Canadian Cancer Society/National Cancer Institute of Canada: Canadian Cancer Statistics. April 2008 2008.
126. Stevens MC, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer.* Apr 1998;34(5):694-698.
127. Oeffinger KC, Mertens AC, Hudson MM, Gurney JG, Casillas J, Chen H, Whitton J, Yeazel M, Yasui Y, Robison LL. Health care of young adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Fam Med.* Jan-Feb 2004;2(1):61-70.
128. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney JG, Yeazel M, Recklitis CJ, Marina N, Robison LR, Oeffinger KC. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Jama.* Sep 24 2003;290(12):1583-1592.
129. Ginsberg JP, Hobbie WL, Carlson CA, Meadows AT. Delivering long-term follow-up care to pediatric cancer survivors: transitional care issues. *Pediatr Blood Cancer.* Feb 2006;46(2):169-173.
130. Abramson DH, Du TT, Beaverson KL. (Neonatal) retinoblastoma in the first month of life. *Arch Ophthalmol.* Jun 2002;120(6):738-742.
131. Watts PO, Neveu MM, Holder GE, Sloper JJ. Visual evoked potentials in successfully treated strabismic amblyopes and normal subjects. *J Aapos.* Dec 2002;6(6):389-392.
132. Leat SJ, Legge GE, Bullimore MA. What is low vision? A re-evaluation of definitions. *Optom Vis Sci.* Apr 1999;76(4):198-211.
133. COG. CureSearch - Children's Oncology Group Nursing Discipline. Clinical Practice Subcommittee/Survivorship in collaboration with the Late Effects Committee. Establishing and Enhancing Services for Childhood Cancer Survivors. LONG-TERM FOLLOW-UP PROGRAM RESOURCE GUIDE.; 2006.
134. UKCCLG. United Kingdom Children's Cancer and Leukemia Group Follow-up Practice Statement. 2005.
135. Network SIG. Long Term Follow Up of survivors of childhood cancer; A national clinical guideline; 2004.
136. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, Arthur D, Catalano PJ, Freidlin B, Heyn R, Khayat A, Krailo M, Land VJ, Miser J, Shuster J, Vena D. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol.* Feb 1999;17(2):569-577.
137. TNM Classification for Retinoblastoma. 2008.
138. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Jr., Ruccione K, Smithson WA, Robison LL. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* Jul 1 2001;19(13):3163-3172.
139. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS, Meadows AT, Robison LL. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* Apr 18 2001;93(8):618-629.
140. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Dollner H, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, Moller T, Sankila R,

- Tulinus H. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. *Int J Cancer*. Nov 15 2000;88(4):672-678.
141. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tung G. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? *Ophthalmology*. Nov 1984;91(11):1351-1355.
 142. Hawkins MM. Second primary tumours among survivors of childhood cancer treated with anticancer drugs. *LARC Sci Publ*. 1986(78):231-252.
 143. Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE. Incidence of second primary tumours among childhood cancer survivors. *Br J Cancer*. Sep 1987;56(3):339-347.
 144. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB, Stovall MA. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*. Mar 6 1996;88(5):270-278.
 145. Acquaviva A, Ciccolallo L, Rondelli R, Balistreri A, Ancarola R, Cozza R, Hadjistilianou D, Francesco SD, Toti P, Pastore G, Haupt R, Carli M, Santoro N, Di Cataldo A, Fiorillo A, Indolfi P, Nucci P, Sandri A, Porta F, Porcaro AB, Tamaro P, Morgese G. Mortality from second tumour among long-term survivors of retinoblastoma: a retrospective analysis of the Italian retinoblastoma registry. *Oncogene*. Aug 28 2006;25(38):5350-5357.
 146. Lueder GT, Judisch F, O'Gorman TW. Second nonocular tumors in survivors of heritable retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. Mar 1986;104(3):372-373.
 147. Moll AC, Kuik DJ, Bouter LM, Den Otter W, Bezemer PD, Koten JW, Imhof SM, Kuyt BP, Tan KE. Incidence and survival of retinoblastoma in The Netherlands: a register based study 1862-1995. *Br J Ophthalmol*. Jul 1997;81(7):559-562.
 148. Roarty JD, McLean IW, Zimmerman LE. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology*. Nov 1988;95(11):1583-1587.
 149. Sanders BM, Jay M, Draper GJ, Roberts EM. Non-ocular cancer in relatives of retinoblastoma patients. *Br J Cancer*. Sep 1989;60(3):358-365.
 150. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, Maor MH, Woo SY, Cox JD, Smith AR. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1 2005;63(2):362-372.
 151. Sahgal A, Millar BA, Michaels H, Jaywant S, Chan HS, Heon E, Gallie B, Laperriere N. Focal stereotactic external beam radiotherapy as a vision-sparing method for the treatment of peripapillary and perimacular retinoblastoma: preliminary results. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. Oct 2006;18(8):628-634.
 152. Clarke A, Rumsey N, Collin JR, Wyn-Williams M. Psychosocial distress associated with disfiguring eye conditions. *Eye*. Jan 2003;17(1):35-40.
 153. MacDonald DJ, Lessick M. Hereditary cancers in children and ethical and psychosocial implications. *J Pediatr Nurs*. Aug 2000;15(4):217-225.
 154. Malkin D, Friend SH. Screening for cancer susceptibility in children. *Curr Opin Pediatr*. Feb 1994;6(1):46-51.
 155. Rankin M, Borah GL. Perceived functional impact of abnormal facial appearance. *Plast Reconstr Surg*. Jun 2003;111(7):2140-2146; discussion 2147-2148.
 156. Rumsey N, Clarke A, White P, Wyn-Williams M, Garlick W. Altered body image: appearance-related concerns of people with visible disfigurement. *Journal of Advanced Nursing*. 2004;48(5):443-453(411).
 157. Ulster AA, Antle BJ. In the Darkness There Can Be Light: A Family's Adaptation to a Child's Blindness. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. April 2005 2005;99(4):209-219.
 158. McGrath P. Identifying support issues of parents of children with leukemia. *Cancer Pract*. Jul-Aug 2001;9(4):198-205.
 159. Van Dongen-Melman JE. Developing psychosocial aftercare for children surviving cancer and their families. *Acta Oncol*. 2000;39(1):23-31.
 160. Woodgate R. Part II: a critical review of qualitative research related to children's experiences with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs*. Oct 2000;17(4):207-228.
 161. Byrne J, Fears TR, Whitney C, Parry DM. Survival after retinoblastoma: long-term consequences and family history of cancer. *Med Pediatr Oncol*. Mar 1995;24(3):160-165.
 162. Sloper P. Predictors of distress in parents of children with cancer: a prospective study. *J Pediatr Psychol*. Mar 2000;25(2):79-91.
 163. Stuber M, Meeske K, Gonzalez S, Houskamp B, Pynoos R. POSTTRAUMATIC STRESS AFTER CHILDHOOD-CANCER .1. THE ROLE OF APPRAISAL. *PSYCHO-ONCOLOGY*. 1994;3(4):305-312.
 164. Yantzi N, Rosenberg MW, Burke SO, Harrison MB. The impacts of distance to hospital on families with a child with a chronic condition. *Soc Sci Med*. Jun 2001;52(12):1777-1791.
 165. Mastroyannopoulou K, Stallard P, Lewis M, Lenton S. The impact of childhood non-malignant life-threatening illness on parents: gender differences and predictors of parental adjustment. *J Child Psychol Psychiatry*. Oct 1997;38(7):823-829.
 166. Woodgate RL. Social support in children with cancer: a review of the literature. *J Pediatr Oncol Nurs*. Oct 1999;16(4):201-213.
 167. Eden OB, Black I, MacKinlay GA, Emery AE. Communication with parents of children with cancer. *Palliat Med*. 1994;8(2):105-114.
 168. Sloper P. Needs and responses of parents following the diagnosis of childhood cancer. *Child Care Health Dev*. May 1996;22(3):187-202.
 169. Mitchell W, Clarke S, Sloper P. Survey of psychosocial support provided by UK paediatric oncology centres. *Arch Dis Child*. Aug 2005;90(8):796-800.
 170. Ek U. Emotional reactions in parents and children after diagnosis and treatment of a malignant tumour in the eye. *Child Care Health Dev*. Sep 2000;26(5):415-428.
 171. Sheppard L, Eiser C, Kingston J. Mothers' perceptions of children's quality of life following early diagnosis and treatment for retinoblastoma (Rb). *Child Care Health Dev*. Mar 2005;31(2):137-142.
 172. Dyson LL. Fathers and mothers of school-age children with developmental disabilities: parental stress, family functioning, and social support. *Am J Ment Retard*. Nov 1997;102(3):267-279.
 173. Hancock K, Wilgosh L, McDonald L. Parenting a Visually-Impaired Child - the Mother Perspective. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. Oct 1990;84(8):411-413.
 174. Leyser Y, Heinze A, Kapperman G. Stress and adaptation in families of children with visual disabilities. *Families in Society*. 77(4), 240. Apr 1996 1996;77(4):240-249.
 175. Leyser Y, Hienze T. Perspectives of parents of children who are visually impaired: implications for the field. *RE:view*. Spring 2001 2001;33(1):37-48.
 176. Troster H. Sources of Stress in Mothers of Young Children with Visual Impairment. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. Oct 2001 2001;95(10):623-638.

177. Santacroce S. Uncertainty, anxiety, and symptoms of posttraumatic stress in parents of children recently diagnosed with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs*. May-Jun 2002;19(3):104-111.
178. Boman K, Lindahl A, Bjork O. Disease-related distress in parents of children with cancer at various stages after the time of diagnosis. *Acta Oncol*. 2003;42(2):137-146.
179. Murray JS. Social support for school-aged siblings of children with cancer: a comparison between parent and sibling perceptions. *J Pediatr Oncol Nurs*. May-Jun 2001;18(3):90-104.
180. Lahteenmaki PM, Huostila J, Hinkka S, Salmi TT. Childhood cancer patients at school. *Eur J Cancer*. Jun 2002;38(9):1227-1240.
181. Eiser C. Children's quality of life measures. *Arch Dis Child*. Oct 1997;77(4):350-354.
182. Tuttle DW, Tuttle NR. *Self-Esteem and Adjusting with Blindness: The Process of Responding to Life's Demands*. Third Edition ed: Charles C. Thomas, Publisher, Ltd; 2004.
183. Downie R, Gallie B. Retinoblastoma Treatment in Canada. Paper presented at: National Retinoblastoma Strategy Meeting; February 25-26, 2005; London, Ontario.
184. IFCC TIF-CC. What is patient- and family-centered health care? Thursday Aug 16 2007; <http://familycenteredcare.org/>. Accessed September 18, 2007, 2007.
185. Hicks MD, Lavender R. Psychosocial practice trends in pediatric oncology. *J Pediatr Oncol Nurs*. Jul-Aug 2001;18(4):143-153.
186. AAP. American Academy of Pediatrics Policy Statement on Child Life Services. . October 2006. 2006.
187. Shapiro J, Perez M, Warden MJ. The importance of family functioning to caregiver adaptation in mothers of child cancer patients: testing a social ecological model. *J Pediatr Oncol Nurs*. Jan 1998;15(1):47-54.
188. Fazeli L, Downie R, Ulster A, Gallie B. Preliminary Results of the Family Needs Survey for Retinoblastoma. *Retinoblastoma 2006: A Symposium for Retinoblastoma Family and Friends* Toronto: National Retinoblastoma Strategy; 2006.
189. Stovall A. Social work services for the child and family. In: Stearns NM, Lauria MM, Hermann JF, Fogelberg PR, eds. *Oncology Social Work: A Clinician's Guide* Atlanta, GA: American Cancer Society; 1993:237-255.
190. Ruccione K, Keene N, Hobbie W. *Childhood Cancer Survivors: A Practical Guide to Your Future, Second Edition*. Second ed. Sebastopol, CA: O'Reilly Media, Inc.; 2000.
191. Di Prospero LS, Seminsky M, Honeyford J, Doan B, Franssen E, Meschino W, Chart P, Warner E. Psychosocial issues following a positive result of genetic testing for BRCA1 and BRCA2 mutations: findings from a focus group and a needs-assessment survey. *Cmaj*. Apr 3 2001;164(7):1005-1009.
192. Reif M, Baitsch H. Psychological issues in genetic counselling. *Hum Genet*. 1985;70(3):193-199.
193. MCYS. Assistance for Children with Severe Disabilities. Ministry of Children and Youth Services. Available at: <http://www.children.gov.on.ca/mcys/english/programs/needs/disabilities/index.asp>. Accessed September 16, 2007.
194. MOHLTC. Assistive Devices Program. Ministry of Health and Long-Term Care. Available at: http://www.health.gov.on.ca/english/public/program/adp/adp_mn.html. Accessed September 16, 2007.
195. Frager G. Pediatric palliative care: building the model, bridging the gaps. *J Palliat Care*. Autumn 1996;12(3):9-12.
196. Martinson IM, Amrstrong GD, Geis DP, Anglim MA, Gronseth EC, MacInnis H, Kersey JH, Nesbit ME, Jr. Home care for children dying of cancer. *Pediatrics*. Jul 1978;62(1):106-113.
197. Jankovic M, Masera G, Uderzo C, Conter V, Adamoli L, Spinetta JJ. Meetings with parents after the death of their child from leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 1989;6(2):155-160.
198. Epelman S, Epelman C, Erwenne C, Melaragno R, Teixeira L, Adde M, Magrath I. National Campaign for early diagnosis of retinoblastoma in Brazil. Paper presented at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; July 15 Supplement, 2004.
199. Leander C, Fu LC, Pena A, Howard SC, Rodriguez-Galindo C, Wilimas JA, Ribeiro RC, Haik B. Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatr Blood Cancer*. Nov 2007;49(6):817-819.

GLOSSARY

- Allele:** One of two variations of a specific gene, on one of the pair of chromosomes. One allele on one chromosome is inherited from each parent.
- Allen chart:** Assessment tool used to measure visual acuity.
- Amblyopia:** A dysfunction in the processing of visual information which results in poor vision that is not correctable with glasses. Commonly known as lazy eye, and often caused by a misalignment of the eyes.
- Antecedent relatives:** Relatives preceding the individual concerned, i.e. parents, grandparents, aunts, and uncles, etc.
- Assay:** A procedure that measures the property or concentration of a specific substance or chemical.
- At-risk relatives:** Relatives who are at risk for developing a disease present in another member of a family.
- Autologous:** Pertaining to the same individual.
- Bilateral retinoblastoma:** Retinoblastoma that affects both eyes.
- Binocular:** Use of both eyes.
- Brachytherapy:** A form of radiation therapy where a plaque that emits radiation is implanted in the orbit in close proximity to the tumour target.
- Cat's-eye pupil:** The appearance of a white gleam when light is shone on the eye, often seen in cats.
- Cataract:** An opaque lesion or clouding that develops on the lens of the eye.
- Chemotherapy:** Medical treatment involving intravenous injection of drugs that kill actively dividing cells.
- Child life:** The promotion of effective coping and optimum development of children undergoing medical treatment through play, preparation, education, and self-expression activities that are based on natural child development.
- Choroid:** A vascularized layer of the eye located between the retina and the sclera.
- Chromosome:** A bundle of DNA. Normally, a person has 46 chromosomes: 22 pairs of chromosomes and two unpaired sex chromosomes.
- Chromosome 13 deletion:** The loss of DNA on chromosome 13, where the *RB1* gene is located. There may be loss of all or part of chromosome 13, as well as parts of neighbouring chromosomes.
- Clinical examination:** Medical inspection of a patient.
- Coloboma:** A gap in any of the structures of the eye.
- Coats' disease:** Abnormal leakage of the peripheral retinal blood vessels resulting from retinal arteriolar-venous shunts aneurysms, leading to macular exudates and retinal detachment.
- Computed tomography (CT) scan:** A medical imaging procedure that uses X-rays and a computer to produce three-dimensional, cross-sectional digital images of the body.
- Congenital cataract:** A cataract that is present at birth.
- Conventional screening for retinoblastoma:** Repeated eye examinations, including examination under anaesthesia (EUA), of children felt to be at risk for retinoblastoma.
- Cryopreservation:** Preservation of biological material by freezing.
- Cryotherapy:** Medical treatment consisting of using a freezing probe to encase the tumour in ice; the thaw cycle of each freeze application causes destruction of the tumour cells.
- Cytogenetic analysis:** The study of the appearance of chromosomes, using a microscope.
- Dioptr:** A unit of measurement of the optical power of a lens or curved mirror.
- Deoxyribonucleic acid (DNA):** A nucleic acid that contains the genetic instructions used in the development and functioning of all known living organisms. DNA stores genetic information.
- Descendants:** Children and grandchildren of a specific person.
- Disease morbidity:** The prevalence (the number of people affected in a given population), incidence (the number of people diagnosed in a given time period), or severity of a disease.
- E acuity card:** Visual assessment tool used to measure stereo vision or depth perception.
- Endocarditis:** Inflammation of the endocardium.
- Enophthalmos:** The recession of the globe into the orbit.
- Esotropia:** A form of strabismus where the eye turns inward (nasal).
- Examination under anaesthetic (EUA):** The clinical procedure used to identify tumours in the eyes of a person with, or at risk for, retinoblastoma.
- Exon:** The protein-coding DNA sequence of a gene.
- Exotropia:** A form of strabismus where the eye turns outward (temporal).
- Extended family:** Grandparents, aunts, uncles, and cousins, in addition to first-degree relatives.
- External beam radiation:** Radiation therapy in which the radiation is delivered by a machine outside the body that aims the radiation beam at the tumour and adjacent tissues.
- Familial retinoblastoma:** Retinoblastoma affecting more than one member of the same family.
- Fibrosis:** The formation of too much fibrous tissue.
- First-degree relatives:** Parents, siblings, and children. (See also "Immediate family.")
- Flexner-Wintersteiner rosette:** A form of neural differentiation, very characteristic of retinoblastoma, resulting in spheres of cells with a deposit of hyaluronic acid in the centre.
- Fluorescein angiography:** The visualization of blood vessels by intravenous injection of a fluorescent dye.
- Fluorescent in-situ hybridization (FISH):** A technique using a fluorescence microscope to detect abnormalities in chromosomes.
- Focal therapy:** Medical treatment applied directly to the

affected site.

Fovea: The spot within the macula of the eye that provides the sharpest vision.

Gene: A segment of DNA—located in a particular position on a particular chromosome—that contains specific genetic information.

Genetic counselling: An educational process for individuals and families affected by or at risk for a heritable disease. A genetic counsellor is a qualified medical professional who provides information on the lifelong implications of a genetic mutation, the risk for other family members, screening for the disease, and family planning options.

Genetic testing: The process of analyzing an individual's genes to confirm, rule out, or reduce their risk that a heritable mutation is present.

Germline: The set of genetic information passed from one generation to the next.

Gliosis: The formation of excessive glial cells into a dense network of processes.

Hematopoietic: The ability to produce all different types of blood cells.

Hereditary: Passed on from a parent. For example, a disease caused by a genetic mutation, such as retinoblastoma.

Heritable: Able to be passed on to the next generation, but not necessarily inherited from a parent. For example, a disease caused by a genetic mutation that may or may not actually be passed on.

Heterochromia: The condition in which the iris of one eye is a different colour from the iris in the other eye.

Histopathology: The study of disease through microscopic study of diseased tissues.

Homer Wright rosettes: A form of neural differentiation resulting in spheres of cells with a tangle of processes in the centre.

Immediate family: Parents, siblings, and children. (See also "First-degree relatives.")

Informed consent: A situation in which, after first being advised of the need, process, benefits, and risks, an individual willingly agrees to participate in a specific activity, or allow his/her child to be involved in that activity.

Intensity modulated radiotherapy (IMRT): A type of radiation therapy that uses computer assistance to target the radiation beam to the size and shape of the tumour.

Intrathecal: Within the subarachnoid space of the brain.

Intron: A DNA sequence that interrupts the protein-coding sequence of a gene.

Karyotype: A microscope-enabled photograph of an individual's chromosomes that records the number, size, and shape of each chromosome type to identify chromosomal abnormalities.

Leukocoria: The appearance of a white pupil visible when light is shone into the eye, caused by an obstruction of the retina, as by tumour or retinal scar.

Macula: Small, specialized region of the central retina that is responsible for central vision.

Magnetic Resonance Imaging (MRI): A medical imaging procedure that uses powerful magnets, radio waves, and a computer to produce digital images of the body.

Molecular genetics: The field of biology that studies the structure and function of genes at a molecular level.

Monocular: Use of one eye.

Mosaicism: A heritable mutation that is present in only a fraction of cells throughout the body. This mutation is initiated after conception.

mRNA/Messenger RNA: RNA that carries information to DNA.

Mutation: A change in DNA sequence that damages gene function.

Necrosis: Cell death caused by injury or disease.

Non-familial retinoblastoma: Retinoblastoma that is not known to affect more than one member of the family.

Norrie's disease: Inherited eye disease caused by mutation of the NDP gene, leading to abnormal retinal development and blindness. Other symptoms include delayed development, progressive hearing loss, and problems with circulatory, digestive, respiratory, and reproductive systems.

Nucleotide: The structural unit of nucleic acids (RNA and DNA).

Null *RB1* mutant allele: An *RB1* gene that fails to produce detectable Rb protein.

Ocular prosthesis: An artificial eye.

Opacity: An opaque area on the eye, such as a cataract.

Ophthalmologist: A physician with special training and expertise on the diagnosis and treatment of eye diseases.

Optician: A non-medical practitioner trained in the preparation and dispensing of optical supplies, such as eyeglasses and contact lenses.

Optometrist: A non-medical primary healthcare provider with special training in the diagnosis and treatment of eye diseases.

Optotype: A standardized symbol used to assess visual acuity.

Orbital cellulitis: Swelling in the orbit.

Palliative care: Care aimed at reducing the severe symptoms of disease at the end-of-life stage.

Pathology: The study of disease.

Pedigree: A family tree diagram that shows how a specific disease has been inherited, and identifies family members at risk for inheritance of a predisposing mutation.

Penetrance: The probability that a heritable genetic mutation will actually result in the development of the disease in question.

Persistent Hyperplastic Primary Vitreous (PHPV): The presence of a vascularized membrane behind the lens of the eye. Presenting signs include leukocoria and microphthalmia, and eyes usually develop cataract and/or glaucoma.

Photoleukocoria: The detection of leukocoria in a photo-

graph taken using flash, usually with the red-eye reduction feature turned off.

Phthisis: Shrinking of the eye, usually due to necrosis.

Polymerase chain reaction (PCR): A technique used to increase the number of copies of a specific fragment of DNA.

Predisposition: Susceptibility to a disease due to inheritance of a genetic mutation, which may or may not result in actual development of the disease.

Prophylactic chemotherapy: Chemotherapy.

Prenatal retinoblastoma diagnosis: Identification of retinoblastoma before birth by obstetrical ultrasound.

Proband: The first known person in a family affected by a heritable disease; used here to refer to the key family member in whom molecular studies seek the identity of the *RB1* mutant allele.

Quantitative multiplex PCR: A method of performing multiple sets of polymerase chain reactions on several pieces of DNA simultaneously.

Radioactive plaque therapy: Radiation therapy in which the ionizing radiation is delivered via an implant inserted in the vicinity of the tumour.

Radiotherapy (Radiation therapy): Medical treatment that employs ionizing radiation.

***RB1* gene:** A tumour-suppressor gene that causes retinoblastoma when both copies are mutated in a cell.

***RB1* gene mutation/*RB1* mutant allele:** A heritable change in DNA sequence that damages *RB1* gene function and may cause retinoblastoma.

Rb protein: A large molecule coded for by the *RB1* gene that is important in the control of cell division and specialization in general. It specifically blocks the development of retinoblastoma in the retina.

Reciprocal translocation: The shuffling of genes (and sometimes damage to genes) that occurs when a pair of chromosomes exchange DNA.

Red reflex: The colour of the retina's reflection when the pupil is dilated and light is shone through.

Reduced penetrance *RB1* mutation: A situation in which Rb protein is identified at low levels and whereby the *RB1* gene may be partially functioning.

Retina: A specialized tissue within the eye that senses light and transmits images to the brain.

Retinoblastoma: Cancer of the retina, usually occurring in young children, caused by mutation of both *RB1* alleles in a cell of the retina.

Retinoma/Retinocytoma: A rare, benign tumour, which sometimes leads to malignant retinoblastoma.

Retinopathy of Prematurity (ROP): An eye disease that

affects premature infants, which can cause retinal scarring and/or retinal detachment, possibly resulting from disorganized retinal blood vessel development.

Ribonucleic acid (RNA): A long chain of nucleotides found in cells. RNA transmits genetic information from DNA to protein and controls certain chemical processes in the cell.

RT-PCR (reverse transcriptase-PCR): A technique used to detect and measure the quantity of mRNA, which is responsible for gene expression and translates into protein.

Sclera: The opaque white outer protective layer of the eye.

Second primary cancers: Cancers subsequent to retinoblastoma that are associated with mutation of the *RB1* gene.

Sensitivity: An individual laboratory's measured ability to identify mutations for a specific genetic disease.

Sequencing: The process used to determine the order of nucleotides (the base sequences) in a DNA molecule, which in turn determines the structure of proteins encoded by that molecule.

Somatic cell mutation: A mutation that has occurred in any cell other than the germ cells (egg or sperm) and is therefore neither inherited nor passed on to children.

Sporadic: No previous evidence of a given disease occurring in a family. It is commonly misinterpreted to mean that there is no germline mutation, but many children with non-familial (sporadic) retinoblastoma have a germline mutation.

Strabismus: Lack of coordination between the eyes that causes them to look in different directions. Eyes can be esotropic or exotropic.

Sub-Tenon membrane: The thin material covering the nerves and muscles at the back of the eye.

Surveillance: Clinical assessment of children at risk for retinoblastoma, usually by EUA.

Toxocariasis: An infection caused by ingestion of viable eggs from the parasite *Toxocara cati* or *Toxocara canis*.

Trilateral Rb: Trilateral Rb patients have tumours in one or both eyes *and* a separate Rb tumour in the pituitary or suprasellar region of the brain.

Unaffected carrier: An individual who carries a heritable genetic mutation for, but has not developed, the associated disease.

Unilateral retinoblastoma: Rb affecting one eye (either left or right).

Uveitis: Inflammation of the uvea (middle layer of the eye).

Visual acuity: The acuteness or sharpness of vision.

Vitreous: The transparent viscous fluid in the centre of the eye.

COMITÉS

Comité d'orientation			
Brenda L. Gallie, MD, FRCSC University of Toronto Hospital for Sick Children and University Health Network Toronto, ON	Peggy Gronsdahl, BA, LLB CEO, President Canadian Retinoblastoma Society Saskatoon, SK	Helen Dimaras, PhD Global Retinoblastoma Hospital for Sick Children Toronto, ON	Nataly Weizblit, MD Ophthalmology Resident University of Toronto Toronto, ON

Comité d'expertise			
William Astle, MD, FRCSC Ophthalmology Department Calgary Health Region Hospital University of Calgary Calgary, AB	Nesan Bendali, RN Retinoblastoma Program Hospital for Sick Children Toronto, ON	Arvinder Bhal, RN Hematology/Oncology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Ella Bowles, BSc Graduate Student, University of British Columbia Bilateral Retinoblastoma Vancouver, BC
Andrew Budning, MD, FRCSC Ophthalmology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Anne Sophie Carret, MD, FRCSC Hematology/Oncology Department Montreal Children's Hospital Montreal, QC	Helen Chan, MB, BS, FRCPC, FAAP Hematology/Oncology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Albert Chudley, MD President Canadian Medical Geneticists Winnipeg, MB
Ian Clark, MD, FRCSC Ophthalmology Department University of Manitoba Winnipeg, MB	Bruce Crooks, MB, ChB, MRCP(UK) MRCPCH Pediatric Hematology/Oncology IWK Health Centre Halifax, NS	Robert Downie, MSc PhD student, Western Ont Hospital for Sick Children Ophthalmology Department Toronto, ON	Vasudha Erraguntla, MD, FRCSC Ophthalmology Department University of Saskatoon Saskatoon, SK
Jane Green, PhD Medical Genetics Faculty of Medicine Health Sciences Building St. John's, NL	William Halliday, MD, FRCPC Pathology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Patrick Hamel, MD, FRCSC Département d'ophtalmologie Hôpital pour enfants de Montréal Université de Montréal Montréal, QC	Elise Héon, MD, FRCSC Ophthalmologist-in-Chief Hospital for Sick Children Toronto, ON
Gord Hope, PhD Program Coordinator Canadian Council for the Blind Brantford, ON	April Ingram Research Coordinator Department of Surgery University of Calgary Calgary, AB	Robert LaRoche, MD, FRCSC Head of Pediatric Ophthalmology IWK Health Centre Halifax, NS	Susan Leat, PhD, FCOptom Associate Professor School of Optometry University of Waterloo Waterloo, ON
Morgan Livingstone, CCLS, CIMI Certified Child Life Specialist Certified Infant Massage Instructor Toronto, ON	Ashwin Mallipatna, MBBS MS Ophthalmology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Jeanne McKay, BA Office Manager Retinoblastoma Solutions Toronto Western Hospital Toronto, ON	Katherine Paton, MD, FRCSC Department of Visual Sciences University of British Columbia Vancouver, BC
Johane Robitaille, MD Ocular Oncology IWK Health Centre University of Dalhousie Halifax, NS	Laura Scott Lane, MSW, RSW Social Worker Alberta Children's Hospital Calgary, AB	Caron Strahlendorf, MD, MBBCH, FCP Pediatric Hematology/Oncology Children's & Women's Hospital of British Columbia Vancouver, BC	Roseanne Superstein, MD, FRCSC Ophtalmologie pédiatrique Hôpital pour enfants de Montréal Montréal, QC
Joanne E Sutherland, MS, CGC Genetic Counsellor Ophthalmology Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Alissa Ulster, MSc, MSW, RSW Social Work Department Hospital for Sick Children Toronto, ON	Ale Valenzuela, MD Ophthalmologist Dalhousie University Halifax, NS	Luz Maria Vasquez, MD Ophthalmology Fellow Hospital for Sick Children Toronto, ON

Réviseurs experts			
François Bernier, BSc (Hon), BSc (Med), MD, FRCPC, FCCMG Departments of Medical Genetics & Medicine, University of Calgary Calgary, AB	Elaine Bragg Parent Advocate Edmonton, AB	Bernie Chodirker, MD Departments of Biochemistry & Medical Genetics University of Manitoba Winnipeg, MB	Lorne Clarke, MDCM, FRCPC, FCCMG Department of Medical Genetics University of British Columbia Vancouver, BC
Mary Connolly-Wilson, MEd, CCGC Genetic Counsellor & Patient Advocate Janeway Child Health Centre St John's, NL	Julie Gardiner Parent Advocate Toronto, ON	Sarah Johnson Advocate, Graduate Student University of Toronto Toronto, ON	Sabri Kourosh, MD, FRCOphth Department of Ophthalmology University of Alberta Edmonton, AB
Edmond Lemire, MD Division of Medical Genetics Royal University Hospital Saskatoon, SK	Michael O'Connor, MD, FRCSC Pediatric Ophthalmology Ottawa Hospital Ottawa, ON	Maria Pezzente Parent Advocate Toronto, ON	Emma Plant Parent Advocate St. Catharines, ON
Catharine Ramsey Parent Advocate Port Hope, ON	Lisa Simson Parent Advocate Concord, ON	Kirk Vandezande, PhD Managing Director, Retinoblastoma Solutions Toronto Western Hospital University Health Network Toronto, ON	

Réviseurs experts internationaux			
Emily Chew, MD Deputy Director, Division of Epidemiology & Clinical Research National Eye Institute (NEI) Bethesda, MD, USA	Dietmar Lohmann, PhD Universitat Duisburg - Essen, Universitätsklinikum Essen Institut Fur Humangenetik Essen, GERMANY	Leslie Mackeen, BSc, OA, CRA Ophthalmic Imaging Specialist, Clinical Services Manager Clarity Medical Systems Pleasanton, CA, USA	A. Linn Murphree, MD Ocular Oncology Center Division of Ophthalmology Childrens Hospital Los Angeles Los Angeles, CA, USA
Manoj Parekular, MD Consultant Paediatric Ophthalmologist Birmingham Children's Hospital Birmingham, UK	Hugh Taylor, MD Professor & Managing Director Centre for Eye Research University of Melbourne Melbourne, VIC, AUSTRALIA		

Coordonnatrice du projet
Lucy Fuccillo University Health Network Princess Margaret Hospital Toronto, ON

Consultante du projet
Cynthia Lank, BSc Medical Writer/Editor Halifax, NS

Stratégie thérapeutique du rétinoblastome

Guide clinique canadien

INTRODUCTION

Le rétinoblastome (Rb) est un cancer rare et unique qui affecte les yeux des enfants, souvent avant la naissance. C'est une maladie complexe déclenchée par une mutation génétique dans une ou plusieurs cellules de la rétine. L'incidence du Rb est de 1 cas sur 15 000 naissances.¹ Au Canada, la maladie est diagnostiquée chez environ 23 enfants par année. Sans traitement, le Rb est mortel.

Grâce au dépistage, au diagnostic, à la consultation, au traitement et au suivi effectués systématiquement au moment opportun par une équipe multidisciplinaire, 98 %²⁻⁴ des enfants atteints de Rb sont guéris; plusieurs ont une bonne vision.⁵ Les scientifiques canadiens sont des leaders mondiaux en matière de développement du traitement et d'analyse génétique, mais il n'en reste pas moins que beaucoup de familles canadiennes aux prises avec le Rb ne reçoivent pas les soins optimaux, à cause du manque de connaissance de la maladie dans les centres de soins primaires et de la grande diversité d'accès aux soins. La précocité du diagnostic demeure la clé de la réussite.

L'accessibilité des soins est un des problèmes les plus difficiles à surmonter pour les familles aux prises avec le Rb. Comme les spécialistes de la maladie ne sont accessibles que dans quelques centres d'excellence, la province de résidence du patient affecte de façon significative l'accès à des soins de haute qualité contre le Rb. La variation de la qualité des soins et de leur accès expose ces familles à des risques, dont les plus évidents sont aujourd'hui le retard du diagnostic et l'inégalité d'accès aux tests génétiques. Pour la plupart, les familles doivent voyager, parfois de grandes distances, pour recevoir les soins appropriés. Puis, ce ne sont pas toutes les provinces qui couvrent les frais afférents de transport pour accéder aux soins qui ne sont pas disponibles dans leur propre province.

Ces défis ont incité la Société canadienne du rétinoblastome (CRBS) (organisme de charité enregistré, qui se consacre aux besoins des familles touchées par le Rb), les familles concernées et les experts du Rb du pays à créer une Stratégie thérapeutique nationale pour le rétinoblastome (STNRb). Celle-ci a lancé une discussion sur la variété du niveau des soins disponibles au Canada. Le présent guide fait partie de la stratégie, dans la poursuite de notre but qui est d'assurer à chaque famille canadienne touchée par la maladie de qualité optimale. Ce guide est le fruit d'un partenariat unique entre les experts des domaines de l'ophtalmologie, de l'oncologie, de la génétique, des services sociaux, du nursing et d'autres

spécialités à la grandeur du pays, ainsi que les survivants du Rb et leurs familles. Ensemble, ce groupe a relevé des défauts du système de santé canadien, qui entraînent une prestation des soins loin d'être optimale pour les familles, et propose une solution à l'échelle du pays.

L'accord et l'adoption d'un ensemble de lignes directrices pour tout le pays soutiennent l'espoir que toutes les familles affectées bénéficieront d'une approche plus standardisée et de la prestation d'une gamme plus large de traitements spécialisés, selon le guide convenu qui se fonde dans la mesure du possible sur des données probantes. Et d'avantage, cette approche facilitera le rassemblement des données et l'application de méthodes scientifiques pour la maladie et son traitement.

LA MÉTHODOLOGIE

Grâce à la consultation et aux communications personnelles entre les principaux groupes concernés du pays, la Stratégie thérapeutique nationale pour le rétinoblastome (STNRb) présente une nouvelle façon d'aborder les inégalités évidentes pour les enfants atteints du Rb sur les vastes plans géographique et juridictionnel au Canada. Au cœur de cette stratégie se trouve un ensemble complet de lignes directrices centrées sur le patient et la famille. Celles-ci se fondent sur les meilleures données probantes disponibles et l'opinion des experts pour le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi du Rb. Elles s'élargissent en regard des besoins, notamment : l'accès géographique aux soins, les ressources psychosociales pour les familles et l'expertise spécifique des services de santé publique en la matière. Dans un premier temps, la Société canadienne du rétinoblastome (CRBS) s'est engagée à rédiger un *Guide thérapeutique canadien pour le rétinoblastome*. Éventuellement, l'éducation du public et la formation des professionnels s'inspireront de ces lignes directrices et les réactions à long terme permettront d'en évaluer l'efficacité par la mesure des résultats chez les familles canadiennes.

L'élaboration des lignes directrices

Dans la mesure du possible, le contenu du présent document a été élaboré conformément au *Manuel de l'AMC sur les guides de pratique clinique*⁶ et aux critères spécifiques des six domaines de l'instrument de mesure *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE)*.⁷ Ces domaines couvrent les aspects que voici du guide : étendue et objet, participation des parties prenantes, rigueur du développement, clarté et

présentation, applicabilité et indépendance des rédacteurs. Le document a pour objet de guider les professionnels canadiens de la santé et de leur aider à maximiser la détection précoce du Rb, d'améliorer l'accès des familles à des soins répondant aux normes canadiennes et, éventuellement, de minimiser le risque et d'optimiser les résultats pour les patients. Pour atteindre cet objectif, le Comité d'expertise qui a ébauché le document comprenait des professionnels de la santé, des chercheurs et du personnel paramédical des secteurs du dépistage, du diagnostic, du traitement, de la génétique, du soutien psychosocial et du suivi, ainsi que des survivants du Rb et des membres de leurs familles (voir la liste de « L'équipe de rédaction »). Chaque groupe d'auteurs a identifié les questions clés de leur secteur et fouillé minutieusement la littérature pour établir les données probantes de leur thème et rédiger les recommandations. Comme dans une large mesure la maladie est rare, le Rb chez les enfants n'a pas bénéficié des types de recherche clinique qui ont profondément amélioré les résultats du cancer pédiatrique en général.^{8,9} Aucun essai clinique randomisé n'a été effectué pour évaluer les soins cliniques du Rb.

On a tenu compte des bienfaits pour la santé ainsi que des risques et effets secondaires des interventions dans la formulation des recommandations. Les références soutenant les recommandations ont été évaluées après l'adaptation de critères provenant d'autres guides publiés (Tableau 1).^{10,11} Toutefois, comme indiqué précédemment, vu l'absence de données valables en matière de recherche sur le Rb, plusieurs recommandations résultent, par nécessité, d'un consensus. Pendant ce temps, les auteurs ont sollicité l'avis et la critique des Réviseurs experts (voir la liste de « L'équipe de rédaction »). Les recommandations ont toutes été révisées et approuvées par le Comité d'expertise. En cas de désaccord sur la formulation, les recommandations qui font l'objet du consensus ont été retravaillées jusqu'à ce que les membres des comités d'orientation et d'expertise soient d'accord.

Des experts internationaux ont révisé une ébauche du document entier (voir la liste de « L'équipe de rédaction »). Les révisions pertinentes ont été intégrées.

Divulgations

Le financement pour la rédaction du guide provient des organismes suivants : la Fondation pour enfants atteints du cancer, Candlelighters Canada, Pediatric

Oncology Group of Ontario et la Société canadienne d'ophtalmologie. Le financement de la traduction du Guide de l'anglais au français provient de la Société canadienne d'ophtalmologie. Le financement de l'impression et de la diffusion provient d'une subvention à la CRBS de la part de l'Institut du développement et de la santé des enfants et des adolescents et de la Direction de la synthèse et de l'échange des connaissances, des Instituts de recherche en santé du Canada. Les membres ont déclaré qu'ils n'avaient rien à divulguer concernant leurs relations avec l'industrie ou d'autres organisations.

Mise à jour des lignes directrices

La procédure de mise à jour du guide commencera moins de trois ans après la publication de la présente version et nous établirons un cycle de réévaluation de cinq ans pour ce qui est de l'évolution de la littérature, d'études nouvelles et du renouvellement du consensus. Les mises à jour pourront être publiées advenant des changements significatifs de données soutenant les recommandations.

Note aux lecteurs

Le guide s'appuie sur les meilleures données probantes accessibles et l'opinion des experts. Il a pour but d'optimiser les modèles de pratique clinique. Il n'impose pas de normes, ne remplace pas le jugement clinique,⁶ ni ne restreint l'innovation. Les professionnels de la santé doivent toujours prendre en considération les besoins, les préférences, les valeurs et la situation financière et personnelle du patient. Les iniquités en matière de personnel, finance, équipement et ressources pour les soins de santé des diverses juridictions peuvent avoir un impact sur les choix et les décisions du médecin et du patient. Comme sa nature générale ne lui donne pas de portée individuelle pour tous les patients en toutes circonstances, le présent document ne devrait pas servir de ressource judiciaire.⁶

LE DÉPISTAGE

Introduction

La détection précoce et l'évaluation rapide des enfants atteints de rétinoblastome (Rb) augmentent la possibilité de sauver des vies et des yeux, et de conserver une bonne vision. L'examen visuel des bébés et des enfants à risque aux âges et intervalles opportuns et l'attention particulière portée aux yeux des bébés peuvent permettre de détecter les tumeurs à leur début, alors qu'il y a davantage de choix de traitement peu invasif et que les chances de guérison sont plus élevées. En conséquence, les frais étant moindres, les ressources sont réaffectées aux patients à risque élevé, et les visites non nécessaires à la clinique comme les inquiétudes de la famille touchée sont éliminées. Dans la population en général, le risque de développer un Rb est d'environ 1 cas sur 15 000 naissances.¹

Le présent chapitre souligne les signes et les symptômes du Rb et définit un modèle d'examen pour dépister les

Tableau 1 – Critères pour établir le degré de justification des recommandations	
Degré de justification	Critères
1	Essais contrôlés randomisés (ECR) (ou méta-analyses) sans limites importantes
2	ECR (ou méta-analyses) avec limites importantes
3	Études reposant sur l'observation (non ECR ni études de cohorte) avec abondance de données probantes
3	Autres études reposant sur l'observation (études prospectives de cohorte, études cas-témoins, séries de cas)
Consensus	Données inadéquates ou absentes chez la population concernée
	Évidence anecdotique ou expérience clinique
	Accord de 100 % des membres des comités d'orientation et d'expertise

problèmes oculaires des enfants à risque afin d'améliorer la détection précoce du Rb au Canada.

La présentation usuelle du rétinoblastome

La revue de 100 cas de Rb au Royaume-Uni (R.U.)¹² et de 1 654 cas aux États-Unis (É.U.)¹³ montre que les signes de présentation les plus communs de la maladie sont la **leucocorie** (pupille blanche) et le **strabisme** (Tableau 2). L'exotropie (divergence des yeux) ou l'ésotropie (convergence des yeux) peuvent être des signes représentatifs du Rb. Les signes moins fréquents sont les **changements d'apparence de l'œil**, comme l'hétérochromie ou l'érythème oculaire, la douleur ou l'épiphora, ou encore un changement de comportement de l'enfant, indiquant une acuité visuelle réduite (ex., absence de fixation ou de suivi des yeux, ou maladresse en marchant). Aux États-Unis, la connaissance des antécédents familiaux a suscité une surveillance clinique précoce dans une proportion de 5 % seulement, entraînant un taux de survie oculaire plus élevé que chez ceux qui n'avaient pas d'antécédents familiaux, ou ceux qui, ayant des antécédents familiaux, n'avaient pas eu recours à une surveillance clinique précoce. Aujourd'hui, la norme des soins met l'accent sur le diagnostic moléculaire pour identifier les enfants à risque dans chaque famille (voir le chapitre sur « L'analyse génétique »). Le taux de survie oculaire est significativement inférieur lorsque l'enfant se présente avec une leucocorie (8,5 % en 5 ans) comparativement au strabisme (17 % en 5 ans).¹³ Ces résultats ressemblent à ceux des études antérieures menées aux États-Unis et dans d'autres pays.¹⁴⁻¹⁷

Les autres causes de la leucocorie et du strabisme

D'autres maladies que le Rb peuvent provoquer la leucocorie et demander aussi les soins d'un ophtalmologiste : la cataracte congénitale, la persistance de la vascularisation fœtale (PVF ou PHPV), la rétinopathie de la prématurité (ROP), le colobome, la maladie de Coats, la toxocariase, l'uvéite et des maladies moins connues comme la maladie de Norrie. Certaines de ces maladies peuvent être diagnostiquées lors d'un dépistage de routine (ex., le dépistage de la ROP chez les enfants prématurés), et plusieurs requièrent une intervention rapide (ex., une cataracte congénitale dense requiert l'extraction précoce pour obtenir un pronostic optimal).^{18,19}

La photographie avec flash permet souvent de détecter la photoleucocorie

La photoleucocorie est une donnée probante de la leucocorie sur photo avec flash, où apparaît un reflet blanc dans la pupille plutôt que l'usuel « reflet rouge ». Les parents de plus en plus éduqués remarquent maintenant le reflet

blanc dans les photos de famille et demandent accès aux soins médicaux. Aujourd'hui, les parents découvrent souvent le Rb par l'Internet où ils recherchent de l'information sur l'apparence étrange de leurs enfants sur la photo. La photoleucocorie apparaît le plus souvent lorsque les enfants atteints de Rb sont photographiés au flash sous une faible lumière (ordinairement à l'intérieur) et le contrôle de réduction de l'œil rouge est inactivé. Bien qu'elle ne permette pas de diagnostiquer le Rb, la présence de la leucocorie justifie un examen clinique urgent par un professionnel de la santé. Le Rb est le diagnostic le plus grave et doit être éliminé.

L'examen clinique des possibilités de rétinoblastome

Le test du reflet rouge pour détecter la leucocorie

Plusieurs sondages auprès des pédiatres américains indiquent que 94 à 98 % d'entre eux utilisent régulièrement le test du reflet rouge. Les études montrent cependant qu'un plus grand nombre de cas de leucocorie sont signalés d'abord par les parents que par les médecins.^{13,20} Cela est peut-être dû au simple fait que les familles interagissent plus souvent avec les enfants et ont plus d'occasions d'observer leurs yeux sous divers éclairages et différents angles. De plus, si le test porte seulement sur un regard fixe, les tumeurs périphériques pourraient ne pas être détectées. Le Tableau 3 indique la bonne méthode pour effectuer le test du reflet rouge.

Le test de Hirschberg pour détecter le strabisme

On a observé un plus long décalage de temps pour les patients atteints de strabisme (7 semaines en moyenne, écart de 1 à 80 semaines) que pour la leucocorie (1 semaine en moyenne, écart de 1 à 48 semaines), avec une baisse de la fonction visuelle (2 semaines en moyenne, écart de 1 à 22 semaines) ou un changement d'apparence de l'œil (1 semaine en moyenne, écart de 1 à 8 semaines).¹³ Cela suggère que les médecins ne reconnaissent pas immédiatement le strabisme comme étant un signe pouvant indiquer un besoin urgent de soins. Il n'est cependant pas facile d'orienter le patient vers un spécialiste du Rb sur un signe de strabisme, car le malalignement est assez fréquent et touche 50 % des

Tableau 3 – Bonne performance du test du reflet rouge (adaptation de Abramson et al.¹³)

1. Dans une chambre sombre (pour maximiser la dilatation pupillaire), on met au point l'ophtalmoscope séparément pour chaque pupille, à 50 cm de l'œil. Il est bon d'ajuster l'ophtalmoscope à +4 dioptries pour bien centrer l'image sur le reflet rouge.
2. Après avoir évalué chaque œil séparément, on cadre les yeux ensemble avec la mise au point pour enfant de la lumière de l'ophtalmoscope (test de Bruckner) à une distance de 1 m. Toute asymétrie de couleur, de luminosité ou de taille des pupilles justifie une consultation. Le reflet blanc est un signe inquiétant qui justifie une consultation d'urgence chez un ophtalmologiste pour écarter la possibilité de Rb. (Il faut noter que si l'enfant regarde dans un angle de 15 degrés nasaux dans la ligne du viseur, la tête du nerf optique peut causer une leucocorie, à cause d'un faux test de reflet rouge positif.²⁴)
3. L'examen ophtalmoscopique direct avec dilatation peut améliorer la capacité de détecter rapidement le Rb.²⁵ L'administration d'une goutte de cyclopentolate 0,5 % et d'une goutte de phényléphrine 2,5 % dans les deux yeux 20 à 40 minutes avant le test du reflet rouge devrait dilater suffisamment la pupille chez les enfants dont le diamètre des pupilles au repos est plus petit.

Tableau 2 – Présentation commune du rétinoblastome (selon Goddard et al.¹² et Abramson et al.¹³)

Présentation	% de cas ¹²	% de cas ¹³
Leucocorie	52	54
Strabisme	29	19
Changement d'apparence de l'œil	10	5
Acuité visuelle réduite	9	4

enfants normaux de moins d'un mois.²¹ Toutefois, l'opinion voulant que le strabisme soit fréquent chez les enfants jusqu'à l'âge de 6 mois et disparaît de lui-même est fausse.¹²

Quand il est bien fait, le test de Hirschberg évalue efficacement le malalignement oculaire de >10 dioptries prismatiques (Tableau 4). L'âge auquel 90 % des enfants testés ont les yeux alignés varie entre 4 et 12 semaines.^{22,23} Un léger malalignement est commun chez les enfants de moins d'un mois et le malalignement angulaire ou intermittent se résorbera probablement avant 3 ou 4 mois. Toutefois, les malalignements prononcés ne sont pas communs et ne se résorberont vraisemblablement pas; il faut s'adresser à l'ophtalmologiste. C'est une présentation rare mais fort sérieuse de Rb.

Les lignes directrices de l'examen de la vision

Chez les enfants, l'examen régulier de la vision pourrait favoriser la détection précoce du Rb. Une revue des lignes directrices de l'examen de la vision chez les principales associations pédiatriques de la santé visuelle au Canada et aux États-Unis³³⁻⁴² révèle que seule la Société canadienne de pédiatrie (SCP) mentionne explicitement la recherche de signes de Rb lors de l'examen oculaire régulier de la naissance à 5 ans. Elle l'a fait dans la version de 1998 de ses recommandations et a réaffirmé celles-ci en 2007.⁴³ Bien qu'elle ne mentionne pas explicitement le Rb dans sa version de 2009,⁴⁴ la SCP demeure, à notre connaissance, la seule organisation qui recommande l'examen oculaire de 6 mois

Tableau 4 – La bonne pratique du test de Hirschberg²⁶⁻³²

1. On tient un crayon lumineux ou la lumière de l'ophtalmoscope à environ 25 à 40 cm de l'enfant pour estimer la position des reflets cornéens.
2. Les reflets cornéens apparaissent ordinairement légèrement du côté nasal par rapport au centre de la pupille.
3. Une asymétrie dans la position des reflets entre les deux yeux dénote un malalignement.

Tableau 5 – Guide d'examen actuel de la vision du SCP⁴⁴

Âge	Guide de dépistage
De la naissance à 3 mois	Examen complet de la peau et des structures oculaires externes, y compris la conjonctive, la cornée, l'iris et la pupille. Inspection du reflet rouge pour éliminer les opacités lenticulaires ou l'éventualité d'une maladie oculaire grave. Le manque de visualisation ou les anomalies du reflet rouge indiquent un besoin urgent de consulter un ophtalmologiste. Les nouveaux-nés à risque élevé (risque de rétinopathie de la prématurité et antécédents familiaux de maladies oculaires héréditaires) devraient être examinés par un ophtalmologiste.
6 à 12 mois	Effectuer l'examen comme ci-dessus. Toujours observer l'alignement pour détecter le strabisme. Le reflet cornéen à la lumière devrait être central et le test à l'écran pour le strabisme, normal. Observer également la fixation et le suivi d'une cible.
3 à 5 ans	Poursuivre l'examen comme ci-dessus. Le test d'acuité visuelle devrait se faire avec un outil approprié à l'âge.
6 à 18 ans	Examens comme ci-dessus en même temps que l'examen médical ordinaire. Examen lorsque survient une maladie ou une affection.
Tous les enfants devraient être examinés dans leurs années préscolaires pour l'amblyopie ou ses facteurs de risque, de même que pour les maladies oculaires qui peuvent avoir de sérieuses conséquences, comme le Rb et les cataractes. Il incombe au pédiatre de l'enfant de veiller à ce que les tests soient effectués par un personnel des plus qualifiés. ⁴³	

à 1 an, période idéale pour détecter le Rb, car la plupart du temps ces cas se présentent entre 1,5 an et 2 ans (Tableau 5). Comme beaucoup d'enfants ne sont pas suivis par des pédiatres membres de la SCP, mais par d'autres professionnels de la médecine tels les médecins de famille et de pratique générale, nous réitérons les lignes directrices de la SCP.

L'EXAMEN—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons qu'à partir de la naissance, tous les enfants chez qui quelqu'un a remarqué une pupille blanche (en personne ou sur une photo) subissent un examen oculaire avec dilatation complète, y compris le test du reflet rouge, en moins de 72 heures, par un ophtalmologiste ou un praticien de la médecine qui connaît pleinement l'importance de la leucocorie comme signe de Rb [*Consensus*].
2. Nous recommandons que tout enfant atteint ou soupçonné de strabisme soit vu par son pédiatre ou son médecin de famille :
 - a. Nous recommandons que le test du reflet rouge soit administré à tout enfant atteint ou soupçonné de strabisme [*Consensus*].
 - b. Nous recommandons une consultation d'urgence (en moins de 72 heures) chez un ophtalmologiste pour tout enfant atteint ou soupçonné de strabisme et ayant un reflet rouge anormal [*Consensus*].
 - c. Nous recommandons que les rendez-vous en ophtalmologie ou dans un centre tertiaire de Rb soient fixés en moins de 72 heures pour les signes d'anomalie ci-dessus, lesquels constituent une urgence (voir le chapitre intitulé « L'orientation et le diagnostic » [*Consensus*]).
3. Nous soutenons les recommandations de la Société canadienne de pédiatrie⁴⁴ concernant la fréquence des examens de la vue pour la population en général [*Consensus*].

LES CARACTÉRISTIQUES ET LA CLASSIFICATION DES CENTRES DE RÉTINOBLASTOME

Introduction

Vu la rareté du rétinoblastome (Rb), il importe de confier les nouveaux cas diagnostiqués chaque année au Canada à une équipe pluridisciplinaire qui a les ressources nécessaires avec une vaste expérience courante du traitement et de la gestion des patients atteints de Rb. Le présent chapitre dresse une vue d'ensemble des ressources humaines, des équipements et des installations requises pour optimiser les soins du Rb au pays. Les ressources recommandées et obligatoires (ex., l'expertise des professionnels de la santé, la prestation des services, l'équipement et les ressources humaines) y sont définies en regard des niveaux primaire, secondaire et tertiaire des centres de Rb. Chacun joue un rôle important et unique pour assurer l'orientation efficace et opportune des patients et faire en sorte que le traitement des enfants

avec Rb et leurs familles se fasse le plus près possible de leur demeure tout en obtenant les meilleurs résultats possibles.

Les soins primaires

Typiquement, les parents ou les professionnels de la santé, tels les médecins de famille et les pédiatres, sont les premiers à relever les signes et à exprimer des soupçons de Rb. Aujourd'hui, les parents cherchent souvent sur Internet pour vérifier si les signes qu'ils ont remarqués chez leur enfant concordent avec ceux du Rb. Ces parents amènent parfois leur enfant directement au service d'urgence d'un hôpital sans passer par les services de soins primaires. Il est rare que les professionnels des soins primaires, y compris les médecins de famille, les pédiatres, les optométristes ou les ophtalmologistes d'une collectivité donnée, soient les premiers à remarquer le Rb lors de l'examen du bébé bien portant. La plupart du temps, les parents présentent leurs observations et même leurs inquiétudes sur les signes possibles de Rb chez leur enfant à l'attention du personnel soignant des centres primaires. Ces professionnels de la santé doivent connaître les antécédents familiaux de Rb et reconnaître le besoin de réorienter ces enfants suspects en urgence pour évaluation détaillée.

Les centres de rétinoblastome

Comme la prise en charge des enfants et des familles aux prises avec le Rb est complexe et que la maladie est rare, les centres spécialisés canadiens se répartissent là où se trouve l'expertise. Vu la complexité des services requis pour obtenir de bons résultats, ce sont ces centres qui offrent les meilleurs services. Nous dressons la liste des ressources humaines et physiques susceptibles d'optimiser les soins pour les enfants et leurs familles. Nous résumons les suggestions de ressources pour les centres secondaires et tertiaires (Figure 1).

Le personnel

Le spécialiste ophtalmique

L'ophtalmologiste et (ou) le spécialiste de la rétine de la collectivité peuvent confirmer le diagnostic du médecin ou du centre primaire qui lui adresse le patient. Ils peuvent suggérer, selon la Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire (CIRI) (voir le chapitre intitulé « Le Traitement »), le degré de gravité⁴⁵ qui s'applique à chaque œil et signaler tout facteur de risque de propagation de la tumeur en dehors de l'œil.

Le spécialiste du rétinoblastome

L'ophtalmologiste pédiatrique, le spécialiste de la rétine ou l'oncologue oculaire (parfois formant équipe avec d'autres), chacun selon sa propre expérience du Rb ou ensemble, gèreront les soins de l'enfant atteint de Rb.

L'énucléation de l'œil affecté est le traitement primaire du Rb unilatéral. Le chirurgien qui s'intéresse particulièrement au Rb saura comment recueillir la tumeur aux fins d'étude génétique après le retrait de l'œil.

La formation spécifique pour gérer globalement le Rb comprendra l'acquisition de la connaissance et de l'expérience de la thérapie focale.

L'oncologue et le radiothérapeute pédiatriques

L'oncologue pédiatrique qui se consacre au traitement des patients atteints du Rb participera aux soins et en prendra la direction si la chimiothérapie s'avère nécessaire. Il évaluera le liquide céphalo-rachidien (LCR) et la moelle osseuse si l'enfant est à risque de maladie métastatique. L'oncologue recrute activement les patients qui ont besoin de chimiothérapie pour des essais cliniques pertinents et multicentriques, selon la disponibilité. Le radiothérapeute se joindra à l'équipe au besoin.

L'anesthésiste pédiatrique

L'anesthésiste pédiatrique est aussi un membre clé de l'équipe puisque les patients avec Rb ont souvent besoin

Caractéristiques	Centre Rb Secondaire	Centre Rb Tertiaire
Nombre de nouveaux patients par année avec Rb	≥ 1	≥ 3
École médicale		
Personnel		
Spécialiste ophtalmique		
Spécialiste Rb		
Ophtalmologiste de soutien		
Oncologue pédiatrique		
Radio-oncologue		
Anesthésiste pédiatrique		
Conseiller génétique—Généticien		
Radiologiste		
Consultation d'un oculariste		
Pathologiste avec expertise en Rb		
Travailleur social—soutien psychosocial		
Spécialiste Vie infantile		
Coordonnateur(trice) clinique		
Capacité chirurgicale		
Examen sous anesthésie		
Capacité d'effectuer l'énucléation		
Temps de salle d'opération affecté au Rb		
Thérapie focale		
Thérapie au laser		
Cryothérapie		
Chimiothérapie		
Radiothérapie		
Imagerie		
Expertise en imagerie		
RetCam ^{MD}		
Ultrason B-scan 2D		
Biomicroscopie à l'ultrason (UBM)		
Angiographie à la fluorescéine		
Radiologie		
IRM		
Tomographie		
Génétique		
Capacité d'envoyer les prélèvements en analyse génétique		
Examen oculaire de la famille de l'enfant atteint		
Leadership de la recherche		
Essais cliniques		
Recherche fondamentale		
	Recommandé	Obligatoire

Figure 1—Personnel et ressources optimales des centres secondaires et tertiaires de Rb.

d'examen sous anesthésie générale (ESAG). La familiarité avec un ou plusieurs anesthésistes réduit l'anxiété des parents et des enfants et facilite le déroulement des listes opératoires.

Le généticien et le conseiller génétique

Le généticien (médecin spécialisé en génétique) travaille avec le conseiller génétique (personnel paramédical) pour fournir des services cliniques génétiques aux patients avec Rb et à leurs familles.

Le radiologue

La disponibilité d'un radiologue expérimenté pour interpréter les IRM et (ou) les images de tomodensitométrie informatisée et les suivis qui leur sont présentés (voir les chapitres intitulés « Le traitement » et « Le suivi ») est vitale.

L'oculariste

L'oculariste est un professionnel qui se spécialise dans la conception, la fabrication et l'adaptation des prothèses oculaires. Lorsque la cavité orbitaire est guérie après l'énucléation, l'oculariste en prend les empreintes pour faire un moule et créer une prothèse qui aura la même apparence que l'autre œil sur le plan cosmétique. Il apprendra aussi aux patients et aux parents la manutention et le nettoyage de l'œil.

Le pathologiste

Le pathologiste oculaire examinera le nerf optique, la sclère, la choroïde et le segment antérieur pour évaluer le risque de propagation de la tumeur en dehors de l'œil. Le personnel du laboratoire devrait être familiarisé avec la manutention du globe oculaire. La fixation au moment opportun et la préparation des lames pour microscopie de l'œil énucléé sont importantes pour confirmer le diagnostic et évaluer le risque de propagation extraoculaire.

Une expertise semblable est requise pour évaluer le LCR et la moelle osseuse pour la maladie métastatique chez les enfants à risque.

Le travailleur social et le soutien psychosocial

Dans cette affectation particulière, le travailleur social aide les familles victimes du Rb à faire face aux implications émotionnelles et financières d'un nouveau diagnostic de cancer en les conseillant sur les moyens de surmonter la crise, le rajustement, la gestion du soutien et des ressources, et en les informant sur le Rb et les formes de traitement. Le soutien psychosocial comprend les soins palliatifs, le soutien aux patients en fin de vie et aux familles endeuillées (voir le chapitre intitulé « Les soins psychosociaux et l'accès aux services »).

La vie infantile

La vie infantile désigne le soutien psychologique spécialisé s'adressant aux besoins particuliers des jeunes patients. Ce soutien consiste à promouvoir l'adaptation et le développement optimal de l'enfant par le jeu, la préparation, l'éducation et l'expression de sa personnalité par des

activités qui lui sont propres. Le spécialiste de la vie infantile fait partie de l'équipe multidisciplinaire du Rb, bien que cet élément clé ne soit pas accessible ailleurs que dans les principaux centres d'oncologie.

Le soutien institutionnel de l'équipe multidisciplinaire du rétinoblastome

Le soutien institutionnel permet à l'équipe multidisciplinaire du Rb de fonctionner efficacement, surtout dans les centres qui suivent plusieurs patients. Par exemple, ces centres auront du temps de salle d'opération alloué spécialement aux enfants atteints de Rb et des ressources pour promouvoir le soutien à long terme des familles.

L'examen sous anesthésie

L'examen avec dilatation complète de la pupille pour détecter (et traiter) les tumeurs infantiles et des jeunes enfants requiert l'administration d'une anesthésie générale. La disponibilité du personnel de la salle d'opération au moment opportun pour l'examen sous anesthésie générale (ESAG), y compris le personnel infirmier et anesthésiste, est standard dans les centres de Rb.

La thérapie focale

La thérapie au laser

La plupart des centres utilisent le laser transpupillaire de 532 nm ou 810 nm par le biais de l'ophtalmoscope indirect pour traiter les tumeurs du Rb. Le laser de 1064 nm est utile pour les tumeurs épaisses et récurrentes après la chimiothérapie. Les lasers infrarouges (810 nm et 1 064 nm) se prêtent aussi à l'utilisation transsclérale.

La cryothérapie

La cryothérapie sert au traitement des tumeurs antérieures à l'équateur de la rétine ou à accroître l'accès des médicaments chimiothérapeutiques dans le vitré (cryothérapie pré-chimiothérapeutique)⁴⁶ (voir le chapitre intitulé « Le traitement »).

La chimiothérapie

Plusieurs études pilotes sur l'utilisation de la chimiothérapie pour traiter le Rb ont été signalées, mais aucune n'a encore été validée par des essais contrôlés randomisés.⁴⁷ Le traitement du Rb bilatéral comprend actuellement la chimiothérapie avec carboplatine, étoposide et vincristine, avec ou sans ajout de cyclosporine. La thérapie se fait sous la surveillance d'un personnel médical (oncologie, soins infirmiers et pharmacie) expérimenté dans l'usage de ces médicaments pour le traitement du Rb (voir le chapitre intitulé « Le traitement »).

La radiothérapie

La radiothérapie n'est ordinairement pas utilisée comme traitement primaire du Rb. Quand les autres moyens de sauver l'œil restant ont failli, on peut recourir au faisceau

de radiothérapie, de préférence avec la précision moderne pour minimiser la dose aux os de l'orbite. La thérapie avec plaque radioactive (brachythérapie) est parfois utile pour les tumeurs focales primitives ou récurrentes.

L'imagerie oculaire

La caméra numérique grand angle pour la rétine, type RetCam^{MD}, est devenue la norme mondiale des centres de traitement du Rb pour prendre des images haute résolution de la partie postérieure et périphérique de la rétine, dont la comparaison permettra éventuellement de suivre la progression ou la régression de la maladie. La dépression sclérale, jointe à l'imagerie RetCam^{MD}, permet de documenter les tumeurs jusqu'à l'*ora serrata*. Utilisée par un spécialiste expérimenté de l'imagerie, la RetCam^{MD} détectera mieux que l'ophtalmoscopie indirecte les tumeurs Rb à leur premier stade, lorsque le traitement requis est moins agressif. Avec la RetCam^{MD}, l'angiographie à la fluorescéine révèle les aires de vascularisation de la tumeur. L'ultrason ophtalmique B-scan 2D régulier est un outil important pour documenter les calcifications, importante donnée de soutien du diagnostic du Rb. L'ultrason à haute fréquence, telle la biomicroscopie ultrasonique (UBM), est particulièrement utile pour évaluer la maladie antérieure derrière l'iris, où on ne peut l'observer autrement. Souvent, les cliniciens utilisent eux-mêmes l'équipement d'imagerie, mais certains centres emploient des spécialistes de l'imagerie qui apportent une précieuse expertise à l'équipe. La capacité de capture numérique de la RetCam^{MD} et les appareils ultrason permettent aux ophtalmologistes, par le biais de la télémedecine, de surmonter la distance et de se consulter facilement les uns les autres lors de cas difficiles qui posent des défis.

La radiologie

Les calcifications, une caractéristique importante de la tumeur du Rb se détectent bien à l'ultrason oculaire B-scan 2D. Alors qu'auparavant la tomodensitométrie axiale était grandement utilisée pour évaluer les yeux ayant des tumeurs de grande taille à cause du risque d'extension extraoculaire, on reconnaît maintenant que la dose de radiation émise lors de l'examen tomographique augmente le risque de néoplasies secondaires non Rb chez les enfants qui ont une mutation de la lignée germinale (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »).^{48,49} À cette image, on préfère maintenant l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la tête et de l'orbite, parce qu'elle a une plus grande résolution et permet d'éviter la radiation, bien qu'elle soit ordinairement moins facile d'accès. L'IRM de la tête et de l'orbite confirme la tumeur Rb intraoculaire, évalue l'étendue du Rb et détecte la tumeur trilatérale intracrânienne.^{50,51}

La consultation génétique

La consultation génétique propre au Rb requiert une connaissance détaillée de la biologie du Rb et de l'interprétation du test de mutation RB1 et l'implication

des résultats. Le sang et (ou) la tumeur sont envoyés à un laboratoire de référence reconnu pour sa sensibilité pour les tests RB1 (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »). Les centres multidisciplinaires interprètent les résultats et orientent la gestion de l'enfant en conséquence. Les membres de la famille porteurs de la mutation de la lignée germinale, ou dont le risque de développer le Rb n'est pas clarifié par le test génétique, sont examinés pour le Rb ou le rétinocytome.

La recherche

La recherche et l'enseignement sont les activités principales de certains centres Rb. La capacité de participation aux essais cliniques multicentriques et à l'initiation de la recherche locale sur le Rb dans diverses disciplines est importante pour former les futurs spécialistes du Rb, les membres des professions connexes de la santé et les fondamentalistes du Canada dans tous les champs d'expertise pertinente et aux divers niveaux (ex., soins infirmiers, travail social, études en médecine, résidence, monitoring clinique, diplômes et bourses post-doctorales).

La classification des centres de rétinoblastome

Au Canada, la classification des centres de Rb se fait selon l'expérience des éléments requis pour optimiser le soin des enfants aux différents degrés de gravité et de complexité du Rb.

Les soins primaires du rétinoblastome

Les soins primaires du rétinoblastome sont prodigués au cabinet du médecin de famille, du pédiatre, de l'optométriste ou de l'ophtalmologiste de la localité. Les premiers signes du Rb y sont détectés et le patient est alors orienté vers un centre secondaire de Rb.

Le centre secondaire du rétinoblastome

Le centre secondaire du rétinoblastome se situe dans un hôpital d'enseignement médical, qui a les ressources et l'expérience adéquates (y compris l'équipement et un personnel formé) pour traiter les patients atteints de Rb unilatéral, diagnostiquer et suivre les cas plus complexes. On s'attend à ce que ces centres diagnostiquent ≥1 nouveau patient(s) par année. La Figure 1 donne un aperçu des ressources obligatoires et recommandées pour les centres secondaires.

Lorsqu'un centre primaire envoie un enfant avec un diagnostic de possibilité de Rb, le centre secondaire établira le diagnostic et élaborera le plan de traitement initial, souvent en consultation avec le centre tertiaire de Rb.

Les centres secondaires adresseront les cas de Rb bilatéral aux centres tertiaires, mais participeront aux soins des cas bilatéraux lorsque le plan de traitement est élaboré avec le centre tertiaire (voir le chapitre intitulé « L'orientation et le diagnostic »). Il est recommandé que le centre secondaire aie un travailleur social affecté spécialement aux familles touchées par le Rb, surtout lorsque le centre secondaire participe à la gestion et au suivi des cas bilatéraux.

Le centre tertiaire du rétinoblastome

Le centre tertiaire du rétinoblastome d'un hôpital d'enseignement a toutes les caractéristiques obligatoires des centres secondaires et, en outre, les ressources et l'expérience adéquates (y compris l'équipement et le personnel formé) pour le traitement des patients atteints du Rb bilatéral (et les rares cas trilatéraux) (Figure 1). Il reçoit typiquement ≥ 3 nouveaux patient(s) par année. Ces patients sont soignés par une équipe pluridisciplinaire : ophtalmologistes, oncologues, travailleurs sociaux, infirmiers et infirmières, spécialistes de l'imagerie et de la vie infantile. L'institution affectera les ressources suffisantes pour soutenir l'équipe pluridisciplinaire.

LES CARACTÉRISTIQUES ET LA CLASSIFICATION DES CENTRES DE RÉTINOBLASTOME—RECOMMANDATION

1. Nous recommandons que les centres de traitement du Rb du Canada soient classifiés secondaires et tertiaires, et que leur personnel, leur organisation et leur équipement répondent aux critères énoncés au Figure 1 [Consensus].

L'ORIENTATION ET LE DIAGNOSTIC

Introduction

Ce guide canadien d'orientation des patients a pour objet d'encourager l'envoi immédiat du patient soupçonné de rétinoblastome (Rb) vers les professionnels et les services de santé pertinents. Cette mesure est essentielle pour confirmer le diagnostic au bon moment et obtenir de bons résultats pour la famille affectée par la maladie. Tout retard à orienter le patient et à confirmer le diagnostic favorise le développement d'importantes tumeurs difficiles à traiter, la cécité, des maladies extra oculaires et le décès. Le retard de la consultation et des examens peut aussi entraîner des risques pour les membres de la famille concernée.⁵² Les données prouvent qu'un diagnostic précoce améliore le résultat du traitement.¹³

Le médecin de première ligne joue un rôle essentiel dans ce processus de consultation. Les centres de traitement secondaire et tertiaire du Rb confirment le diagnostic et mettent au point le plan initial de traitement. Le présent guide a donc pour objet d'informer les cliniciens sur les points suivants : quand, où et dans quel délai faut-il orienter le patient soupçonné de Rb en soins spécialisés. Si la stratégie d'orientation du patient existe déjà de façon générale au Canada, le présent document en définit officiellement le processus sous forme de lignes directrices. En outre, celles-ci décrivent les modalités du diagnostic du Rb.

L'orientation

Il incombe au praticien des soins de première ligne d'amorcer l'orientation du patient lorsqu'il y a possibilité de diagnostic du Rb. Idéalement, il continue de veiller à tous

les autres soins standards (autres que ceux du Rb) du bébé et de l'enfant et de participer au suivi à long terme.

Toutefois, lors d'entrevues avec les parents de 100 patients atteints de Rb au Royaume-Uni, 55 % sont dû consulter >1 professionnel des soins de santé de première ligne avant d'obtenir une consultation avec un ophtalmologiste et 19 % ont consulté >2 professionnels des soins de santé de première ligne.¹² Le délai de consultation (le temps écoulé entre la première visite chez le professionnel de soins de première ligne et le rendez-vous chez un ophtalmologiste) avait été de 2 semaines en moyenne (écart 1–80), avec 49 % des patients ayant vu le spécialiste dans un délai d'une semaine. Et encore, environ le quart (23 %) avaient attendu >8 semaines (jusqu'à plus d'un an pour 2 patients sur 23) pour voir le spécialiste. Ceci avait eu de graves conséquences chez certains patients, bien que le délai n'eut pas affecté la possibilité d'énucléation dès le traitement primaire. Le délai de consultation chez les patients qui avaient besoin de thérapie adjuvante pour traiter la propagation de la tumeur à l'extérieur du globe oculaire (moyenne de 27 semaines, écart de 2–61) a été plus long que celui des patients qui ne montraient pas de propagation (moyenne de 8 semaines, écart 1–94).

Ainsi, quand il y a possibilité de Rb, il est indiqué que le professionnel des soins de première ligne envoie immédiatement le patient dans un centre secondaire ou tertiaire de Rb.⁵³ Ce rendez-vous est urgent (en moins de 72 heures ou aussitôt que possible physiquement). Le choix de la consultation dans un centre de soins de deuxième ou troisième ligne peut dépendre de la situation géographique, de l'expertise requise et disponible ainsi que de la gravité de la maladie. Par exemple, les cas de Rb unilatéral peuvent être adressés à un centre secondaire ou tertiaire, selon la gravité

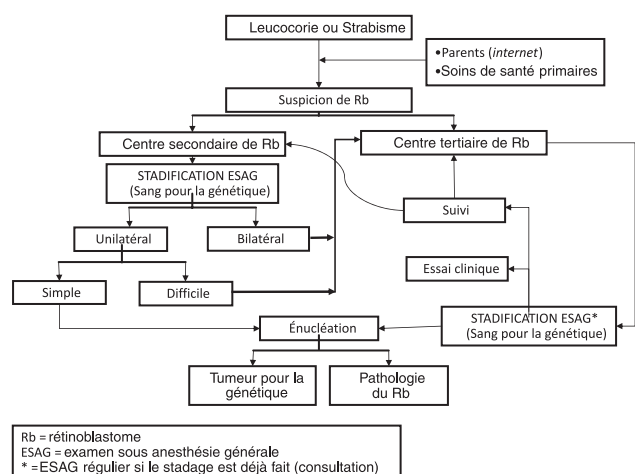


Figure 2—Algorithme d'orientation des cas de rétinoblastome au Canada. Les cas de Rb peuvent être adressés aux centres secondaires ou tertiaires. Les centres secondaires traiteront seulement les cas unilatéraux et devront adresser les cas unilatéraux difficiles et les cas bilatéraux aux centres tertiaires. Ces derniers traiteront les cas unilatéraux (non illustrés) et les cas bilatéraux et partageront avec les centres secondaires le suivi des cas que ceux-ci leur auront envoyés.

de la maladie et la proximité géographique du centre. Les cas de maladie bilatérale et les cas unilatéraux avancés et compliqués peuvent être adressés à un centre tertiaire, ou à un centre secondaire qui orientera ensuite la patient vers le centre tertiaire (Figure 2).

Le diagnostic

Le diagnostic initial

Le professionnel des soins de première ligne peut soupçonner le diagnostic du Rb. La consultation s'impose d'urgence, s'il y a des signes de leucocorie ou de strabisme, ou si l'examen de dépistage suscite des soupçons (voir le chapitre intitulé « Le dépistage »).

Le diagnostic confirmatoire

La confirmation du diagnostic du Rb dans un centre secondaire ou tertiaire requiert l'examen de la rétine avec dilatation complète de la pupille, selon la norme des soins pour l'enfant qui lui est adressé avec une leucocorie. Le diagnostic confirmatoire, la détermination de l'étendue de la maladie et l'attribution de la Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire (CIRI) sont effectués lors de l'examen sous anesthésie générale (ESAG) par une équipe d'experts compte tenu des caractéristiques cliniques particulières du Rb. D'autres moyens d'imagerie peuvent aider à confirmer le diagnostic, mais contrairement aux autres cancers, la pathologie n'est pas requise. La pratique d'une biopsie oculaire risquerait de propager la tumeur à l'extérieur de l'œil, mettant en danger la vie du patient. Si l'œil affecté est énucléé, on peut alors obtenir la confirmation pathologique du diagnostic clinique, ce qui n'est pas possible pour les yeux non énucléés.

L'ORIENTATION ET LE DIAGNOSTIC—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons que tout enfant présentant des signes de présence du Rb soit adressé à un ophtalmologiste ou à un optométriste pour examen complet de la rétine avec dilatation de la pupille et obtention d'un dossier détaillé confirmant ou excluant le diagnostic de Rb [*Consensus*].
2. Nous recommandons que les centres de soins secondaires et tertiaires acceptent les cas soupçonnés de Rb que leur envoient les prestataires de, tels les optométristes et les médecins de famille [*Consensus*].
3. Nous recommandons que les dispensateurs de soins de première ligne adressent immédiatement tous les cas de Rb à un centre de soins secondaires ou tertiaires [*Consensus*].
4. Nous recommandons que tous les enfants soupçonnés de Rb et orientés vers un centre secondaire ou tertiaire de Rb soient vus dans un délai ne dépassant pas 72 heures, ou aussitôt que possible, et subissent un examen oculaire et systémique complet pour confirmer ou

exclure un diagnostic de Rb. (Si le centre secondaire ou tertiaire de Rb n'est pas facilement accessible, le patient devrait être envoyé immédiatement d'abord chez un ophtalmologiste pédiatrique, un spécialiste de la rétine ou un ophtalmologiste de la localité ou, si aucun n'est accessible, dans un service d'urgence.) [*Consensus*].

5. Nous recommandons que les cas unilatéraux et difficiles (ex., très jeune enfant; possibilité de sauver l'œil; formes unilatérales multifocales et (ou) mutation de la lignée germinale *RBI*), à risque de maladie extra oculaire et les cas bilatéraux soient adressés à un centre secondaire ou tertiaire [*Consensus*].
6. Nous recommandons que tout enfant qui présente un risque élevé de caractéristiques histopathologiques (voir le chapitre intitulé « Le suivi ») soit adressé à un centre tertiaire [*Consensus*].
7. Nous recommandons que le centre de Rb informe rapidement le médecin concerné du diagnostic, du traitement et de tout autre résultat de la consultation, et qu'il l'invite à continuer de s'occuper de façon appropriée des autres types de soins et du suivi de l'enfant [*Consensus*].
8. Nous recommandons que, pour réduire les risques associés à la radiothérapie, tous les enfants atteints de Rb soient soumis, dans la mesure du possible, à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la tête et des orbites lors du diagnostic, plutôt qu'à une tomodesitométrie, pour vérifier l'évidence d'un cancer intracranien et l'étendue de la maladie [*Consensus*].

L'ANALYSE GÉNÉTIQUE

Introduction

L'analyse génétique portant sur la mutation du gène *RBI* est l'élément clé pour prédire l'apparition de la maladie, réduire les risques et surveiller la progression du cancer. Le rétinoblastome (Rb) est considéré comme étant un cancer « génétique » de l'œil, puisque près de 50 % des enfants qui en sont affectés sont porteurs d'une mutation *RBI* héréditaire (lignée germinale) qui les prédispose.⁵² Quatre-vingt-dix pour cent des mutations *RBI* de la lignée germinale sont **nouvelles** chez le premier enfant qui en est affecté (le propositus) et ne sont donc pas transmises par les parents. Toutefois, chaque enfant né d'une personne qui a la mutation *RBI* de la lignée germinale risque d'hériter de la mutation dans une proportion de 50 %. Bien que 90 % des personnes qui ont une mutation *RBI* de la lignée germinale développeront le Rb, 10 % ne développeront pas de tumeur et seront des porteurs indemnes. Toutefois, leurs enfants seront à risque de développer le Rb, même si les parents n'ont pas développé la maladie (Figure 3). Le conseil génétique auprès des familles touchées par le Rb est donc complexe et doit reposer sur une interprétation exacte des données cliniques et moléculaires pour réussir à alléger le fardeau de cette affection pour la famille, immédiate et élargie.

Le rôle de la mutation du gène *RB1* dans le développement du Rb est clair.⁵⁴⁻⁵⁶ La mutation des deux allèles *RB1* est nécessaire pour que le Rb se développe; une mutation peut être une mutation de la lignée germinale ou une mutation somatique; l'autre mutation est toujours somatique et survient dans la cellule rétinienne qui, dans sa progression, se transforme en tumeur. La transmission de ces connaissances à chaque famille améliore grandement la perspective de bien-être des enfants dont on peut prévoir la maladie avant la naissance : leur chance d'avoir une bonne vue toute leur vie augmente; le risque de mourir du Rb diminue; l'intensité et le caractère invasif de la thérapie requise diminue; et le coût des soins à court et à long terme baisse. La recherche canadienne a grandement contribué au développement de ces connaissances de base. Les familles canadiennes touchées par le Rb ont besoin qu'on utilise ce savoir pour les protéger.

L'examen génétique

L'examen de l'enfant et des membres de la famille élargie pour améliorer la gestion de la maladie et la planification familiale

La parenté de l'enfant affectée par le Rb (parents, frères et sœurs, cousins et cousines, descendance) est aussi à risque de développer le Rb et d'autres cancers. Il est donc important de procéder à l'analyse génétique moléculaire pour établir s'il y a présence de mutation *RB1* héréditaire. Une fois la mutation de la lignée germinale identifiée, l'examen des membres à risque de la famille aidera à préciser la mutation *RB1* et les conseils à leur prodiguer quant aux risques et, au besoin, à commencer rapidement à surveiller la

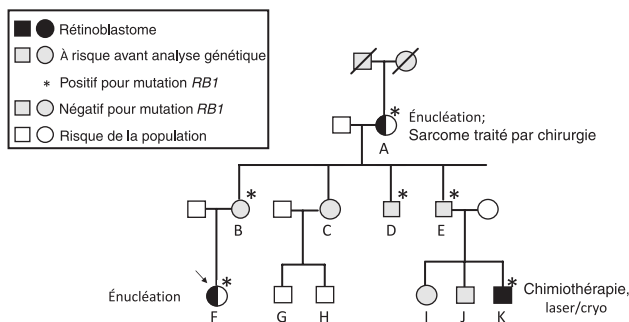


Figure 3—Ascendance avec mutation *RB1* à faible pénétrance. Une grand-mère (A) ayant un Rb unilatéral ne connaissait pas son propre diagnostic ni son risque génétique. Quand sa petite-fille (F) est née avec un Rb unilatéral, on a identifié une mutation *RB1* qui paraissait faible et qui avait inactivé partiellement seulement la protéine du Rb. Trois des 4 enfants d'A (B, D, E) se sont avérés porteurs de la même mutation, mais ne présentèrent pas de signe de Rb ni de précurseur bénin, le rétinocytome. Deux petits-enfants (I, J) ont été examinés et aucun n'avait de mutation. Deux autres petits-enfants (G, H) n'eurent pas besoin d'examen parce que leurs parents n'étaient pas affectés. Le sixième petit-enfant (K) a été diagnostiqué porteur de la mutation quand celle-ci a été identifiée chez son cousin (F) et a été guéri du Rb bilatéral par chimiothérapie et thérapie focale. Parce que la grand-mère (A) était au courant des risques de cancer secondaire autre que le Rb, le sarcome qu'elle avait développé à 59 ans a été diagnostiqué suffisamment tôt pour que la chirurgie soit efficace.

tumeur. Selon le type de mutation *RB1*, 20-100 %⁵⁷ des personnes qui ont des mutations *RB1* de la lignée germinale, développent le Rb, ordinairement dans les deux yeux. D'où l'importance de l'examen génétique pour amorcer immédiatement la gestion médicale du Rb; le dépistage des enfants à risque avant la détection des tumeurs et la connaissance de la mutation *RB1* soutiennent l'exigence de surveiller rapidement et avec agressivité la tumeur de façon à définir la thérapie rapidement pour obtenir de meilleurs résultats. Le non reconnaissance des tumeurs à leur début, au moment où elles sont encore toutes petites, compromet le résultat visuel et augmente le risque de propagation en dehors de l'œil. Cela entraîne une perspective de résultats encore plus pauvres, un besoin de thérapie plus agressive et, naturellement, des risques accrus pour le patient.

Le diagnostic prénatal améliore la gestion précoce des nouveaux-nés affectés par le Rb. L'échographie obstétrique peut rendre visible un important Rb intraoculaire chez le fœtus aussi précocement qu'à 33 semaines de grossesse. Même s'il n'y a pas de tumeur décelable à l'échographie, il y a 50 % de risque qu'un petit Rb postérieur menace la vue à 36 semaines de grossesse.⁵⁴ Il pourrait donc être recommandé, avec consultation en obstétrique, en médecine génétique et en pédiatrie, d'induire l'accouchement prématurément à 36 semaines de grossesse pour les enfants porteurs d'un allèle *RB1* mutant afin de poser le diagnostic et d'entreprendre le traitement du Rb le plus tôt possible.

Il est aussi important de déterminer l'état du *RB1* pour veiller aux soins de la parenté adulte. Les personnes qui ont des mutations *RB1* de la lignée germinale sont davantage exposées durant leur vie à d'autres affections malignes, notamment l'ostéosarcome, le sarcome, le mélanome,⁵⁸ le cancer du poumon,⁵⁹ et d'autres tumeurs.⁶⁰ La radiothérapie accroît grandement le risque, surtout de tumeurs cérébrales et de sarcomes, particulièrement lorsque les enfants ont moins d'un an.⁶¹ Le dépistage au moment opportun des adultes à risque de cancers secondaires non Rb incite davantage le patient et le personnel soignant à minimiser l'exposition à la radiation, à détecter les signes et à intervenir rapidement pour réduire la morbidité et la mortalité (Figure 5).

Outre son rôle pour les services attentifs auprès des familles touchées par le Rb, l'examen génétique *RB1* sert de fondement au conseil génétique et permet aux familles de planifier en toute connaissance de cause. Le conseil génétique est la clé, puisque la connaissance précise du Rb incite les parents à comprendre le risque, soutient la précocité du diagnostic et optimise les résultats pour la santé des enfants.⁶²

L'examen génétique concentre les ressources en soins de santé là où il le faut

Les enfants porteurs d'une mutation *RB1* de la lignée germinale sont plus à risque de développer un Rb mettant en danger sa vue et sa vie. Le premier enfant affecté d'une famille (le propositus) n'est pas prévisible et, ordinairement, on le découvre par la présence de grandes tumeurs. L'enfant est cependant à risque de développer d'autres tumeurs Rb

dans le même œil et dans l'autre aussi. Pour y découvrir le Rb le plus tôt possible, les enfants à risque (propositus et autres enfants de la parenté) devraient subir des examens réguliers et fréquents (éveillés ou sous anesthésie générale) dans les 3 premières années de leur vie, avec dépression de la sclère pour visualiser la rétine entière. Le diagnostic du Rb lors de cet examen requiert ordinairement une thérapie focale seulement (au laser ou cryothérapie) car, les tumeurs étant très petites lors de la détection, on n'a pas besoin de thérapies systémiques plus agressives comme la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Quand on n'en connaît pas l'état du *RB1*, la famille de l'enfant à risque subit une série d'examens, dont plusieurs sous anesthésie générale, avec les risques inhérents.^{54,56,63} Lorsque l'état du *RB1* du propositus est connu, il est possible d'établir l'état de chaque membre de la parenté. Puisque 90 % des propositus ont de nouvelles mutations de la lignée germinale ou n'ont pas de lignée germinale *RB1*, la majorité des membres de la famille ne montrera pas de mutation *RB1*. La progéniture de certaines personnes qui n'apparaît pas porteuse des mutations *RB1* de la famille court le même risque de développer le Rb que quiconque dans la population en général.

La comparaison des coûts et avantages de l'examen génétique

L'analyse coût-bénéfice menée en 1994 au *Hospital for Sick Children* de Toronto (Ontario, Canada) prévoyait qu'en évitant les examens non nécessaires, les coûts directs ainsi épargnés seraient supérieurs au coût d'un seul examen moléculaire pour une famille Rb typique.⁶³ Dans une étude ultérieure, on a estimé les coûts cliniques directs d'un ensemble randomisé de spécimens de 20 familles d'Ontario touchées par le Rb en rajustant les estimations de Noorani en regard de l'inflation. Les mutations *RB1* de 18 des 20 familles ont été identifiées; on n'a pas pu trouver celles des 2 autres familles au moment de l'étude. Puis, en présumant un dépistage conventionnel des membres à risque des familles étudiées si l'analyse génétique n'était pas disponible (3 examens cliniques et 7 sous anesthésie générale [ESAG] pendant les 3 premières années de vie de chaque membre), on a démontré que l'analyse génétique épargnait 7 000 \$ à chaque famille en moyenne.

Actuellement, les épargnes nettes sont même supérieures à celles de ces analyses conservatrices,^{54,63} et cela pour 3 raisons. Premièrement, les coûts directs encourus par les familles ne sont pas évalués (avec moins d'examens génétiques, les familles vont moins souvent à l'hôpital, réduisent leurs absences du travail et leurs frais de déplacement ainsi que le stress familial). Deuxièmement, les analyses ignorent les avantages de l'examen génétique pour les générations non encore nées qui seraient considérées à risque dans les dépistages conventionnels. Troisièmement, les importants progrès technologiques qui se poursuivent en analyse moléculaire augmentent la sensibilité des tests et en réduisent les coûts, alors que les dépenses salariales des cliniques augmentent.

Ces données soutiennent fortement la réorientation des ressources économiques vers le diagnostic moléculaire du Rb.

La conduite de l'examen génétique

L'évidence clinique qu'un enfant peut ou ne peut pas avoir de mutation *RB1* de la lignée germinale est d'abord évaluée. Si les deux yeux sont affectés, l'enfant est certainement porteur d'une mutation *RB1* identifiable dans le sang. Toutefois, il est important pour tous les patients atteints de Rb de conserver la tumeur afin d'obtenir un acide déoxyribonucléique (ADN) de bonne qualité pour étude ultérieure, si les analyses sanguines ne révèlent pas de mutation *RB1*. L'analyse génétique devrait se faire dans un laboratoire certifié en génétique moléculaire clinique et reconnu pour sa sensibilité et son temps d'exécution pour identifier les mutations *RB1*.

L'examen génétique du rétinoblastome unilatéral et non familial

Chez les personnes atteintes du Rb unilatéral et non familial, il y a seulement 15 % de possibilité de mutation *RB1* dans le sang. Toutefois, comme la sensibilité de détection de la mutation *RB1* est si élevée (95 %), le test sanguin chez les patients atteints de Rb unilatéral, détecté aussi rapidement que dès le premier ESAG, a 95 % de chance d'identifier une mutation *RB1* le cas échéant. Le sang du patient est alors soumis à un dépistage de ces mutations *RB1*. Si l'on ne trouve pas de tumeur, un résultat sanguin négatif réduit le risque de mutation de 15 % à moins de 1 %. Ces enfants sont réexaminés régulièrement en clinique pour en surveiller le développement dans l'œil sain, mais cela ne demande pas d'examen sous anesthésie. La descendance de tels patients ne demande pas non plus de surveillance sous anesthésie pour la tumeur, mais seulement une visite à la clinique, car le risque de tumeur est très faible.

Pour certains cas, une mutation *RB1* survenant dans l'embryon se présente dans une fraction de cellules seulement, phénomène décrit sous « mosaïque ».⁶⁴ Donc, même si les mutations *RB1* de la tumeur peuvent ne pas être détectées dans le sang, les patients avec Rb unilatéral demandent quand même une surveillance continue pour la possibilité de tumeurs dans l'œil normal parce qu'ils pourraient présenter une mosaïque pour une mutation non identifiée de la lignée germinale.⁶⁴ Le risque est cependant suffisamment faible pour que ces examens soient moins fréquents et se fassent en état d'éveil, sans anesthésie.⁶⁵

Donc, aussi longtemps que le laboratoire démontre que 90 % des mutations *RB1* peuvent être détectées, un résultat négatif indique des risques suffisamment faibles pour éviter l'ESAG. Comme la mosaïque n'est pas transmissible, aucun membre de la parenté ascendante n'est à risque et la progéniture du propositus pourra être examinée pour voir si elle n'a pas hérité de la même tumeur de l'allèle mutant du *RB1*, comme celle de ses parents. Pour 85 % des Rb unilatéraux et non familiaux, l'absence des mutations *RB1* dans le sang détectées pour la tumeur

du propositus libère la parenté de l'examen moléculaire, sauf le futur enfant (Figures 4 et 5, Tableau 6). Les 15 % de patients atteints de Rb unilatéral et non familial chez qui on a trouvé un allèle *RB1* mutant requièrent la même surveillance et la même gestion que les cas bilatéraux de lignée germinale.

Il se peut qu'on ne puisse obtenir adéquatement la tumeur Rb ou l'ADN d'un propositus de Rb unilatéral et non familial pour plusieurs raisons. Par exemple, l'œil, enlevé depuis plusieurs années, n'aurait pas été conservé pour l'étude de l'ADN. Aussi, l'œil affecté n'ayant peut-être pas été enlevé chirurgicalement, on ne dispose pas de spécimen de tumeur.

Idéalement, l'ADN devrait être extrait d'une tumeur fraîche, ou la tumeur devrait être congelée pour en extraire éventuellement suffisamment d'ADN de bonne qualité. L'ADN isolé du tissu tumoral fixé dans le formol et enchâssé dans la paraffine est fragmenté et n'est pas ce qu'il y a de mieux pour l'analyse. Lorsque l'examen du *RB1* se fait en laboratoire ayant une haute sensibilité documentée pour trouver les mutations *RB1*, le test sanguin sans tumeur est aussi utile. La découverte d'une mutation dans le sang fait passer le patient dans la catégorie du Rb de lignée germinale. Si l'on ne trouve pas de mutation, le risque d'en avoir passé de 15 % (risque avant examen) à 1,5 %, si la sensibilité du laboratoire pour trouver toute mutation *RB1* est de 90 %.

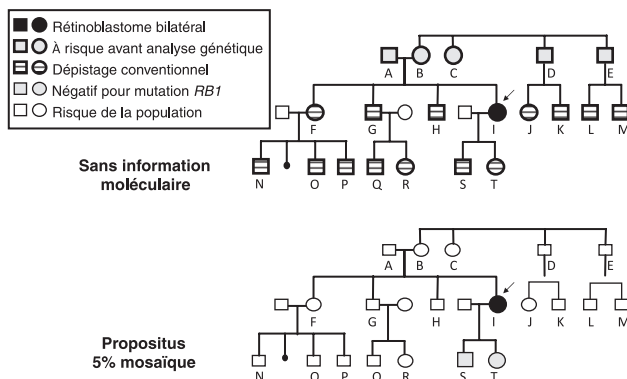


Figure 4 – Comparaison du dépistage avec et sans connaissance de l'état du gène *RB1*. La personne I (propositus, flèche) a développé un Rb bilatéral dans son enfance. Ses antécédents montre plusieurs personnes à risque (F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T). Sept enfants ont fait l'objet de surveillance lors de 43 visites en clinique et 51 ont subi un ESAG. Les adultes ont été conseillés sur les risques d'autres cancers (A, B, C, D, E). Les études d'ADN sanguin et d'ARN de 3 laboratoires différents n'ont pas trouvé de mutation *RB1* et aucune tumeur n'était disponible. Toutefois, un PCR haute sensibilité et spécifique aux allèles a fait voir que le propositus avait une mosaïque dans une proportion de 5 % pour un allèle mutant *RB1* nul. Comme la mosaïque n'est pas transmissible, aucun parent ascendant n'a eu besoin d'examen. Deux enfants (S, T) ont eu des résultats négatifs. Aucune autre surveillance clinique n'était nécessaire. On présume que le risque d'un cancer secondaire autre que le Rb chez le propositus atteint d'une mosaïque est réduit.

L'examen génétique du rétinoblastome bilatéral et unilatéral familial

Pour la plupart, les cas de Rb bilatéral sont considérés comme étant porteurs de la mutation *RB1* hétérozygote de la lignée germinale, puisque il est peu probable que 2 mutations somatiques rares surviennent dans plusieurs cellules fœtales de la rétine.^{55,66,67} Le premier examen génétique moléculaire s'effectue donc sur l'ADN obtenue du sang dans les cas de Rb bilatéral, unilatéral familial et unilatéral multifocal (indiquant une mutation de la lignée germinale). Si l'on ne trouve pas de mutation dans le sang, les études moléculaires de la tumeur, si elles sont accessibles, peuvent révéler la présence de 2 allèles *RB1* mutants dont on peut examiner l'ADN extrait du sang périphérique, comme décrit ci-dessus. Toutefois, il se peut que la tumeur ne soit pas disponible si le traitement ne comprend pas l'énucléation. Comme l'état actuel des connaissances indique que toute personne ayant un Rb bilatéral ou familial a une deuxième mutation, l'incapacité de trouver une mutation *RB1* dans le sang suggère la présence de mosaïque, comme décrit précédemment.⁶⁵

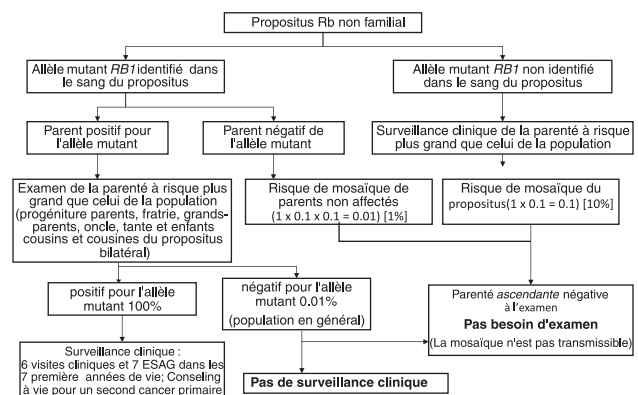


Figure 5—Examen moléculaire identifiant la parenté porteuse de l'allèle mutant *RB1* du propositus et à risque de Rb.

Tableau 6. Risque pré-analyse génétique de la parenté d'être porteuse de l'allèle mutant *RB1* du propositus

Parenté du propositus	Risque pré-analyse génétique d'allèle mutant	
	Propositus bilatéral (1)	Propositus unilatéral (.015)
Propositus	100%	15%
Progéniture (bébé)	(1 x 0.5 = 0.5) 50%	(0.15 x 0.5 = 0.075) 7.5%
Parent	(0.1 x 1 = 0.1) 10%	(0.1 x 0.15 = 0.015) 1.5%
Fratrie enfant	(0.1 x 0.5 = 0.05) 5%	(0.015 x 0.5 = 0.0075) 0.75%
Fratrie adulte	(0.1 x 0.1 x 0.5 = 0.005) 0.5%	(0.015 x 0.1 x 0.5 = 0.00075) 0.075%
Grand-parent	(0.1 x 0.1 = 0.01) 1%	(0.015 x 0.1 = 0.0015) 0.15%
Tante / oncle (Adulte)	(0.01 x 0.1 x 0.5 = 0.0005) 0.05%	(0.0015 x 0.1 x 0.5 = 0.000075) 0.0075%
Cousin / cousine (enfant)	(0.01 x 0.1 x 0.5 x 0.5 = 0.00025) 0.025%	(0.0015 x 0.1 x 0.5 x 0.5 = 0.000038) 0.0038%
Cousin / Cousine (adulte)	(0.01 x 0.1 x 0.5 x 0.5 x 0.1 = 0.000025) 0.0025%	(0.0015 x 0.1 x 0.5 x 0.5 x 0.1 = 0.0000038) 0.00038%
Population en général	0.00006667 (1/15,000 naissances) 0.006667%	

Les modalités de l'examen génétique

L'analyse des mutations *RB1* doit être effectuée pour chaque famille, car la majorité des mutations sont uniques. Celles-ci se répartissent dans tout le gène *RB1*, sans qu'on reconnaisse les domaines les plus souvent affectés.⁵⁴⁻⁵⁶ Un ADN de bonne qualité est : i) étudié, pour détecter les réarrangements, délétions et insertions (étude quantitative de l'amplification en chaîne par polymérase [PCR]; 25 % de toutes les mutations *RB1* détectées); ii) et évalué, pour connaître l'ensemble des mutations récurrentes par la PCR spécifique des allèles (20 % de toutes les mutations détectées); iii) de sorte que tous les exons et introns qui l'encadrent soient séquencés (50 % des mutations détectées). Si l'on ne trouve pas de mutation, il faut prélever un nouveau spécimen sanguin pour étudier l'acide ribonucléique (ARN) par transcriptase inverse de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR). Cette approche par étapes permet de trouver couramment 95 % des mutations *RB1* dans un laboratoire spécialisé sur le *RB1*. Bien que le coût individuel de l'identification de la mutation du *RB1* chez un *propositus* soit élevé comparativement à l'examen génétique des autres désordres couramment transmis, sa valeur est claire.

Lorsque les premières études moléculaires n'arrivent pas à identifier la ou les mutations responsables du *RB1*, l'analyse cytogénétique, tels le caryotype ou l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), est recommandée. Les dosages moléculaires manquent généralement les translocations réciproques qui interrompent le gène *RB1*, mais les méthodes cytogénétiques les détecteront. Les enfants qui ont des caractères syndromiques associés à de larges délétions du chromosome 13 comprenant le *RB1* et les gènes adjacents non définis^{68,69} seront fréquemment identifiés par le caryotype ou la FISH avant d'être reconnus comme ayant le Rb. Tout rapport d'examen génétique suggérant que le chromosome 13q14 pourrait être supprimé ou remanié chez un enfant ou un adulte devrait déclencher l'envoi urgent des autres membres de la famille ou de la fratrie chez un ophtalmologiste. Les délétions et réarrangements chromosomiques peuvent marquer de façon significative le risque qu'un autre enfant de la famille soit affecté.^{70,71}

La technologie actuelle ne permet pas d'identifier une mutation chez 5 % des familles touchées par le Rb. Il importe donc de conserver les spécimens cliniques de ces personnes pour d'éventuelles études lorsque de nouvelles technologies deviendront disponibles (Figure 4).

Comment déterminer ceux et celles qui devraient être examinés

De meilleurs soins en phase aiguë et un meilleur suivi du patient avec Rb et de sa famille sont obtenus quand on connaît l'allèle mutant du gène *RB1* du *propositus* et des parents à risque. L'allèle mutant du gène *RB1* peut être identifié par l'examen moléculaire de haute sensibilité du sang, facilité par les études de la tumeur Rb, si celle-ci est disponible. Cette connaissance est indispensable pour examiner les membres de la parenté et appliquer une surveillance clinique rentable

visant à détecter le cancer chez les enfants et adultes de la parenté, porteurs d'un allèle mutant du gène *RB1* et cesser la surveillance chez la parenté qui n'est pas à risque.

Lorsque la mutation *RB1* du *propositus* est inconnue

Lorsque la mutation *RB1* du *propositus* est inconnue, tout parent qui a un plus grand risque de porter l'allèle mutant que la population normale (1/15 000 [0,001 %]) doit être surveillé cliniquement pour obtenir un diagnostic précis de Rb (nouveaux-nés et enfants jusqu'à 7 ans, y compris l'ESAG)⁶⁷ et pour déceler le risque à vie de cancers autres que le Rb (à tout âge).⁶⁰ La surveillance comprend tous les nouveaux-nés, parents, frères et sœurs, grands-parents et, lors d'affection bilatérale du *propositus*, tantes et oncles et cousins germains (Figure 4 et Tableau 6).

L'examen commence donc avec le *propositus* et s'étend aux membres indiqués de la famille immédiate, puis aux parents et à la fratrie de tous les membres de la famille identifiés en tant que porteurs de la mutation *RB1* de la lignée germinale du *propositus*.

Les cas de mutation *RB1* de la lignée germinale

L'enfant d'un parent porteur d'une mutation *RB1* de la lignée germinale risque dans une proportion de 50 % d'hériter de l'allèle mutant du *RB1*. L'examen peut se faire pour aider les prises de décision en matière de planification familiale, notamment tout au long de la grossesse pour obtenir les meilleurs résultats possibles pour les enfants qui seraient porteurs de l'allèle mutant du *RB1*. Au besoin, l'accouchement des enfants qui ont une mutation *RB1* peut être devancé de 4 semaines (grossesse de 36 semaines) pour gérer rapidement les tumeurs qui menacent la vue des enfants à naître. Le cas échéant, la grossesse ne devrait pas être prolonger au-delà de la date prévue.

Les parents du *propositus* seront examinés pour l'allèle mutant du *RB1* afin d'établir ce qui suit : le risque pour les autres enfants; leur propre risque d'autres cancers;⁶⁰ et le risque de la parenté ascendante et de ses enfants. Chacun des parents qui s'avère positif, les parents qui suivent immédiatement (père, mère, frères et sœurs) doivent être examinés. Lorsqu'un parent ascendant s'avère négatif, point n'est besoin d'autre examen, puisque la mosaïque est la seule circonstance qui peut mener à un résultat « faussement négatif » et n'est pas transmissible. (Figure 4). Les enfants de la première personne ascendante qui ont un résultat négatif de mutation doivent cependant être examinés en cas de mosaïque non décelable chez leurs parents.

Les cas d'allèles *RB1* à pénétrance réduite

Bien que le type le plus commun d'allèle mutant du *RB1* soit « nul » (sans protéine Rb décelable), certains types d'allèle ont une protéine Rb qui est partiellement fonctionnelle ou a des bas niveaux de présence. La pénétrance réduite de ces allèles *RB1* entraîne moins de tumeurs Rb, une atteinte plus souvent unilatérale et fait plus de porteurs indemnes de l'allèle mutant *RB1*. L'identification des

allèles *RBI* à pénétrance réduite est particulièrement importante, car les parents dont le sang n'est pas affecté peuvent présumer ne pas avoir de prédisposition due à l'allèle mutant *RBI* du propositus et mettre ainsi leurs propres enfants à risque de moins bons résultats à cause du retard du diagnostic.

Le prélèvement et l'analyse de la tumeur

Le sang et (ou) le tissu tumoral frais ou congelé ou les spécimens d'ADN sont envoyés pour analyse à un laboratoire qualifié pour le diagnostic moléculaire. Le nerf optique est sectionné du spécimen enucléé et envoyé par étude pathologique dans le formol. L'œil est aussitôt ouvert pour en retirer la tumeur fraîche et prélever l'ADN. On prend soin de ne pas perturber la relation entre la tumeur et le nerf optique ni celle entre la tumeur et la choroïde, ou encore les zones considérées cliniquement importantes pour l'examen pathologique. La tumeur du Rb est placée dans un milieu de culture tissulaire et transportée rapidement au laboratoire ou congelée à -60°C pour examen futur et placée dans la banque de tumeurs. Une collection inadéquate de tumeurs réduit l'exactitude du diagnostic moléculaire chez les patients atteints du Rb unilatéral. Ainsi, il est important de prélever correctement la tumeur et le spécimen sanguin en vue du travail clinique sur la mutation *RBI*. C'est la meilleure façon de déterminer si l'enfant atteint de Rb unilatéral et non familial a une mutation *RBI* due à une lignée germinale. La tumeur Rb aide aussi pour les affections Rb bilatérales ou familiales lorsque les études sanguines n'arrivent pas à identifier la mutation *RBI*.

Le conseil génétique

L'objet du conseil génétique

Le conseil génétique a pour objet d'informer les propositus, les parents et la parenté sur la transmission du Rb et les éventuels risques pour la santé des personnes affectées ainsi que de discuter des risques de développement du Rb, des protocoles de dépistage et, de façon générale, des éventuels risques d'affection des futurs enfants et des choix de reproduction.

La première consultation

La première consultation de la famille à la clinique de génétique traitera de la génétique du Rb en général et des données génétiques de base. On obtiendra l'histoire familiale et en dressera l'arbre généalogique, en identifiant la parenté à risque. Dans la discussion qui suivra, on expliquera la génétique en détails, l'objet de l'examen et les résultats possibles, la sensibilité des tests et les risques résiduels. On commence par offrir l'examen génétique et, si la famille est d'accord, on obtient un consentement éclairé pour l'examen. Dans la mesure du possible, on obtiendra aussi le consentement éclairé pour le bien des membres à risque de la parenté. Une fois la paperasse complétée, on effectue les préparatifs de l'examen génétique, on prévient le laboratoire

et on réunit et livre les prélèvements. Comme la technologie servant à détecter les mutations *RBI* dans les spécimens des propositus est très spécialisée et effectuée avec la plus grande efficacité sur plus de 100 spécimens par année, plusieurs laboratoires spécialisés dans le monde offrent cet examen. Il est important que la sensibilité (% de tous les spécimens examinés dans lesquels la ou les mutations ont été détectées et signalés dans un compte-rendu utile) et le délai d'obtention des résultats de chaque laboratoire soient documentés de données probantes.

Une deuxième séance aura pour objet de présenter les résultats et de les interpréter. Cela fait, la famille est invitée à prendre contact avec les membres de la parenté à risque pour les orienter vers les services de conseil et d'examen. Cette information est documentée par une lettre placée dans le dossier du propositus et remise à la famille. Le médecin de première ligne reçoit aussi copie du compte-rendu. Lorsque la famille a reçu et interprété les résultats, le conseiller génétique variera pour chaque famille en regard du résultat génétique.

Le conseil suite à l'identification d'une mutation en lignée germinale chez le propositus

La famille sera informée du fait que le diagnostic présymptomatique et prénatal est accessible à tout parent à risque. Le conseil prénatal et l'examen moléculaire précoces sont importants pour la prise de décisions éclairées en matière de planification familiale et la gestion prénatale critique des bébés affectés. Lorsqu'une mutation *RBI* spécifique est connue, l'examen de toute grossesse à risque peut se faire par biopsie de trophoblaste (avant 12 semaines de grossesse) ou par amniocentèse (à tout stade de la grossesse). On a signalé un risque de fausse couche variant entre 0,13 % et 1,9 %⁷²⁻⁷⁵ des grossesses subissant une amniocentèse au second semestre. Le diagnostic génétique préimplantatoire est faisable. Toutefois, certaines statistiques indiquent une hausse significative du développement du rétinoblastome chez les enfants conçus par implantation *in vitro*.^{76,77} Généralement, les parents d'enfants à 50 % de risque choisissent l'amniocentèse à 32 semaines de grossesse afin d'avoir le choix d'accoucher à 36 semaines, 2 semaines prématurément, lorsqu'il y a déjà 50 % de risque de présence d'une tumeur paramaculaire. Par ailleurs, on peut examiner le sang du cordon après détection d'une mutation *RBI* chez un parent, et poursuivre une surveillance intense pour la possibilité de tumeurs chez les enfants porteurs de mutation *RBI*.

S'il s'avère que le bébé est porteur d'une mutation *RBI* de ses parents, il y a 50 % de risque de présence d'une tumeur Rb à la naissance. L'échographie obstétricale de l'œil peut détecter des tumeurs de taille moyenne et il est conseillé de commencer ce test à 32 semaines de grossesse. Même si l'ultrason est normal, l'accouchement précoce à 36 semaines est recommandé pour attraper les petites tumeurs au moment où celles-ci peuvent être traitées au laser ou à la cryothérapie seulement, comme il conviendra.

Nous recommandons de surveiller les porteurs de mutation *RBI* fréquemment par ESAG ou visites à la clinique jusqu'à l'âge de 9 ans (voir le chapitre intitulé « Le suivi »). Le conseil pendant toute la vie pour la hausse du risque d'autres tumeurs^{60,78} est important (voir « Le suivi »). La parenté pour qui on a prouvé qu'il n'y avait pas de mutation *RBI* n'a pas besoin d'autre surveillance clinique.⁶²

Le conseil génétique lorsqu'aucune mutation *RBI* tumorale est détectée dans le sang

Lorsqu'aucune des mutations *RBI* découvertes dans la tumeur du propositus n'est trouvée dans son sang, la personne peut n'avoir aucune mutation ou se trouver mosaïque pour la mutation *RBI* dans une faible fraction de cellules, que le laboratoire ne détecte pas. Toutefois, comme la mosaïque n'est pas transmissible, les parents et la fratrie ne sont pas à risque. Le risque est faible chez les enfants du propositus et on devrait les examiner pour la présence d'allèles mutants *RBI* dans la tumeur Rb à tous les stades de la grossesse ou immédiatement après la naissance. Pendant le conseil génétique, le propositus et sa famille seront informés du faible risque de développement de tumeurs dans l'œil sain (et de la possibilité d'un faible risque d'autres types de tumeur). L'autre œil a toujours besoin de monitoring, ordinairement sans anesthésie générale. Comme ce qui en est de l'aide psychologique lors de la découverte de mutations en lignée germinale, le diagnostic prénatal et présymptomatique conviendrait pour les enfants et futurs enfants du propositus Rb sans détection de mutations tumorales dans le sang.

Le conseil génétique lorsqu'on ne trouve pas de mutation *RBI* dans le sang du propositus unilatéral sans tumeur disponible

Le cas échéant, lorsque la sensibilité du test utilisé pour identifier une mutation *RBI* dépasse 90 %, l'absence de mutation décelable dans le sang réduit le risque de présence de mutation de 15 % à 1,5 %. Cela est très important pour les familles, car cela abaisse de 0,075 % (0,1 x 0,75) le risque pour les enfants de l'adulte non affecté unilatéralement (Tableau 6), ce qui se rapproche du risque pour la population en général de développer le Rb. Donc, on peut éviter de l'ESAG les enfants de parents affectés unilatéralement sans mutation *RBI* décelable dans le sang et réduire la quantité d'examen cliniques. L'avantage que la famille tire des soins de santé n'est valable que si la sensibilité des examens en laboratoire pour déceler les nouvelles mutations *RBI* est reconnue.

Le conseil génétique lorsque la mutation n'est pas connue

S'il n'y a pas eu d'examen ni de mutation trouvée dans le sang d'une personne atteinte de Rb bilatéral et que la tumeur n'est pas disponible pour analyse, les examens cliniques et l'aide psychologique familial pour la parenté à risque (Tableau 6) suivent les stratégies conventionnelles. Il est important de garder le contact avec le propositus, car les nouvelles techniques et connaissances peuvent permettre éventuellement d'identifier la mutation.

La diffusion des résultats de l'examen

Il est recommandé d'inscrire au dossier médical du propositus les résultats de tous les examens génétiques et un compte rendu des échanges d'information de toutes les séances de conseil. Il est important pour les soins éventuels que des copies de ces lettres soient conservées par la famille et le propositus pour permettre à ces derniers de bien renseigner les professionnels de la santé.

Le suivi à long terme

Le suivi à long terme et le conseil régulier pour les risques à long terme associés aux mutations du gène *RBI* sont importants et font l'objet du chapitre intitulé « Le suivi ». Il est particulièrement important de conseiller les adolescents affectés dont la vie sexuelle s'active; ils ont besoin de comprendre la biologie et la génétique du Rb et du gène *RBI*, particulièrement de leur propre allèle mutant et ses effets possibles sur leurs futurs enfants.

L'ANALYSE GÉNÉTIQUE—RECOMMANDATIONS

L'examen génétique

1. Nous recommandons l'examen d'identification de la mutation du gène *RBI* de la première personne affectée (propositus) de chaque famille touchée par le Rb [Niveau 2].^{54,56}
2. Nous recommandons que toute tumeur prélevée chez le patient atteint de Rb soit conservée de façon appropriée pour les analyses d'ADN [Niveau 2].^{54,56}
3. Pour les propositus avec affection bilatérale et ceux avec affection unilatérale familiale, nous recommandons de faire une étude sanguine, avec l'aide du tissu tumoral au besoin [Niveau 2].^{54,56}
4. Pour les propositus avec affection unilatérale non familiale, nous recommandons d'étudier d'abord la tumeur. S'il n'y a pas de tumeur disponible, nous recommandons l'étude sanguine [Niveau 2].^{54,56}

Lorsque la délétion du chromosome 13q14 est découverte

5. Nous recommandons que tout compte-rendu d'examen génétique suggérant la délétion ou le réarrangement du chromosome 13q14 chez un enfant ou un adulte déclenche une consultation d'urgence en ophtalmologie dans un délai de 48 à 72 heures [Niveau 2].^{68,69}

Lorsqu'une mutation *RBI* familiale est connue

6. Nous recommandons un examen génétique pour tout parent et toute parente à risque [Niveau 2].^{54,56}
7. Nous recommandons une surveillance clinique fréquente pour déceler le Rb chez les enfants porteurs de l'allèle mutant *RBI* de leur famille [Niveau 2].^{54,56}
8. Nous recommandons, dans le cadre du conseil, la sensibilisation au sujet du cancer chez la parenté adulte porteuse de l'allèle mutant *RBI* de leur famille [Niveau 2].^{60,79,80}
9. Nous recommandons de discontinuer la surveillance de la parenté qui n'est pas à risque (Figure 4) [Niveau 2].^{60,79,80}

10. Nous recommandons le conseil précoce prénatal, comprenant la discussion des avantages et des inconvénients de l'examen invasif prénatal pour soutenir les prises de décision concernant la planification familiale et la gestion périnatale des bébés affectés pour permettre un traitement le plus précis possible des tumeurs (Figure 3) [Niveau 2].^{54,80}

Lorsque la mutation RB1 familiale n'est pas connue

11. Avec une histoire familiale positive mais sans connaissance de mutation *RB1*, nous recommandons le dépistage de chaque membre à risque de la famille jusqu'à l'âge de 7 ans, conformément au risque empirique de développement du Rb (Figures 3 et 4) [Niveau 2].^{54,67,80}

Le conseil génétique

12. Nous recommandons le conseil génétique auprès des patients, parents et autres membres de la parenté, traitant du Rb, du risque et de la transmission héréditaire du Rb, des choix de grossesse, des protocoles de dépistage après l'accouchement et des options de traitement [Niveau 3].^{55,67}
13. Nous recommandons le conseil génétique pour expliquer les avantages et la procédure d'analyse moléculaire des gènes *RB1* du propositus [Niveau 3].^{55,67}
14. Nous recommandons que les détails et l'impact de l'allèle mutant *RB1* soient expliqués aux enfants atteints et à la famille peu après l'examen. Le généticien clinique peut conseiller sur les risques et, en conséquence, sur l'intensité de la surveillance recommandée auprès des enfants à risque de développer le Rb [Niveau 3].^{55,67}
15. Nous recommandons d'offrir aux enfants ayant des allèles mutants *RB1* des conseils génétiques répétés à mesure qu'ils grandissent afin qu'ils comprennent leurs options et les soins appropriés [Consensus].

LE TRAITEMENT

Introduction

Le rétinoblastome (Rb), cancer de l'œil le plus commun chez les enfants (1 cas sur 15 000 nouveaux-nés) est mortel s'il n'est pas traité. Quand la maladie est décelée et traitée à temps par une équipe multidisciplinaire avec la technologie et les protocoles de traitement courants, >95 % des patients peuvent être soignés avec succès avant que le cancer ne se propage hors de l'œil.^{47,52}

Le but primordial du traitement est la survie de l'enfant. La sauvegarde de l'œil, la conservation de la vue et l'obtention de bons résultats esthétiques sont aussi des objectifs importants. La thérapie à cet effet ne doit cependant jamais compromettre les chances de guérison de l'enfant.

Une approche systématique, dans le contexte d'essais reconnus faits en collaboration, a produit d'excellents résultats pour le cancer infantile en général. Les enfants atteints de Rb devraient ainsi profiter de l'application systématique de lignes directrices et d'essais cliniques dont on peut constater l'efficacité et la toxicité. Toutefois, comme

aucune publication ne traite d'essais pluridisciplinaires du traitement clinique, il y a peu de données probantes en matière de thérapie.⁸ À cause en partie du défi que pose le recrutement de sujets de recherche et des difficultés que comporte l'étude en matière de traitement individuel et systémique des 2 yeux, on n'a pas encore réussi à mener des essais cliniques reconnus à l'échelle mondiale.^{9,52} Ce chapitre présente donc une vue générale des traitements du Rb confirmés pour divers stades et scénarios de la maladie et en tire des recommandations pour un régime de traitement standardisé au Canada.

La classification

La classification des degrés de gravité de la maladie est essentielle pour déterminer la thérapie la plus appropriée d'un œil et d'un enfant en particulier et en prédire le résultat.⁴⁵ En 1958, la classification Reese-Ellsworth (R-E) était conçue pour prédire le résultat des yeux traités en radiothérapie par faisceau externe (radiothérapie).⁸¹ Puisque les complications à long terme de la radiation chez les enfants avec mutations constitutives *RB1* comprennent un risque pour toute la vie de cancers secondaires non Rb avec peu de chances de survie, la chimiothérapie et la thérapie focale ont remplacé la radiothérapie comme traitement primaire dans le monde.^{47,82-84}

La Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire (CIRI) a été mise au point pour établir le pronostic des yeux atteints de Rb intraoculaire et soignés avec la chimiothérapie et (ou) la thérapie focale. (Tableau 7).⁴⁵

Le pronostic global du cancer s'établit selon le système de classification par stade Tumeur, Ganglion, Métastase (TNM) de l'*American Joint Committee on Cancer* et de l'Union internationale contre le cancer.^{85,86} La classification TNM du Rb a été révisée⁸⁷ afin qu'elle concorde avec la CIRI pour ce qui est de la maladie intraoculaire (T1–T4a) alors que celle de la maladie intraoculaire (T4b, c, d) s'ajoute pour l'atteinte de ganglions lymphatiques (N1) et la métastase (M1 pour moelle des os distants et autres métastases) et la pathologie (pTNM) (voir le chapitre intitulé « Le suivi »).

Le traitement ophtalmologique

la classification et l'établissement du degré de gravité de la maladie requièrent un examen sous anesthésie générale (ESAG) avec l'imagerie pertinente au même moment (ophtalmoscopie indirecte, RetCam^{MD}, échographie B-Scan 2D, biomicroscopie à l'ultrason [UBM], angiographie à la fluorescéine). Si le nerf optique n'est pas visible, la tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la tête et de l'orbite sont effectuées avant l'ESAG. Alors que la tomодensitométrie est facile et rapide dans la plupart des centres et montre la calcification pathognomonique du Rb, il arrive que l'exposition à la radiation puisse accroître le risque de tumeurs primaires secondaires chez les personnes qui ont une mutation *RB1* de la lignée germinale.⁸⁸ L'IRM est préférable pour ces

cas, car elle ne comporte pas d'exposition à la radiation. L'une ou l'autre, l'IRM ou la tomomodensitométrie sont toutes deux importantes pour éliminer le Rb trilatéral pinnéal ou suprasellaire qui est très rare. Néanmoins, l'IRM a des avantages additionnels en imagerie pour les soupçons d'implication du nerf optique et de maladie méningée cérébrale et de la moelle épinière. Dans certains centres et sous indication spécifique, l'IRM de tout le corps peut servir à surveiller une maladie métastatique^{89,90} en remplacement possible de la scintigraphie osseuse.

Le sang servant à l'analyse génétique est ordinairement prélevé lors du premier ESAG (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »). La ponction lombaire et (ou) de la moelle osseuse devraient être considérées lorsque la CIRI des yeux du Groupe E montrent des signes indiquant un risque de maladie extraoculaire, comme la cellulite périorbitaire ou l'exophtalmie.

Lorsque le préparatif est terminé, la planification du traitement se fonde sur la classification intraoculaire (CIRI) et celle de la tumeur systémique (TNM) (ampleur de la maladie), la possibilité de guérison, avec contrôle des tumeurs intraoculaires à long terme, et la vision utile de chaque œil, en équilibre avec la morbidité du traitement proposé. Chaque aspect de la balance risque-avantage du plan de traitement proposé est examiné et la décision finale se fait à la suite d'une discussion en équipe, incluant les parents.^{45,91} La première priorité est de sauver la vie de l'enfant, la deuxième, de sauver l'œil ou les yeux, et finalement d'optimiser la fonction visuelle des patients atteints de Rb unilatéral ou bilatéral.

L'énucléation

Lorsque le Rb se limite à l'œil, l'énucléation offre un excellent moyen de guérir la maladie.^{45,84,92} Pour le Rb unifocal unilatéral, l'énucléation est le traitement le plus sécuritaire recommandé pour les yeux des Groupes D et E de la CIRI. La combinaison de la chimiothérapie et de la thérapie focale donne de bonnes réussites pour les yeux des Groupes B et C mais, s'il n'y a pas de bonne réaction, les traitements reposeront sur le meilleur intérêt de l'enfant, plutôt que l'œil uniquement. Les yeux du Groupe E comportent d'importants risques pour la vie et ne peuvent ordinairement pas être sauvés; le premier traitement sera donc l'énucléation, que la maladie soit unilatérale ou bilatérale. Même les meilleurs thérapies courantes ne réussissent pas à sauver l'œil, et encore elles comportent une importante morbidité et un risque d'extension extraoculaire et métastatique.⁸⁴ Quand on leur explique clairement ces circonstances, les parents acceptent ce qui est dans le meilleur intérêt de l'enfant. Si ceux-ci n'acceptent pas l'avis médical pour l'énucléation, un échange attentif finira par les faire acquiescer à une thérapie susceptible de sauver la vie de l'enfant. Au Canada, on peut solliciter une ordonnance du tribunal au besoin et, dans le seul cas connu, ce fut un soulagement pour les parents que la décision fût prise pour eux.

Pour les cas unilatéraux et bilatéraux, même si la chimiothérapie s'impose dans le meilleur œil, le test d'essai de la chimiothérapie pour un œil du Groupe E peut être très dangereux. La chimiothérapie avant l'énucléation peut masquer les caractéristiques pathologiques à risque très élevé annonçant la propagation extraoculaire, et même la propagation déjà présente en dehors de l'œil. La classification de l'atteinte serait alors erronée et le sous-traitement de la maladie systémique peut être fatal.⁹³

En planifiant la gestion du Rb bilatéral, on considère l'état des deux yeux, la morbidité et la classification du traitement. Par exemple, l'énucléation est indiquée pour un œil du Groupe D lorsque l'autre œil est du Groupe A qui peut se guérir par thérapie focale seulement. Dans des circonstances exceptionnelles, l'énucléation primaire bilatérale se présentant comme plan de traitement peut être le plan de traitement recommandé dans le meilleur intérêt de la survie de l'enfant; cela peut s'avérer nécessaire pour éviter le risque de métastase systémique si les deux yeux présentent une maladie grave du Groupe E. Il est rare qu'on guérisse les yeux du Groupe E qui, si gravement compromis et dangereux, ont un potentiel visuel extrêmement faible. Il ne serait donc peut-être pas dans le meilleur intérêt de l'enfant de l'exposer à la morbidité de la chimiothérapie ou de la radiothérapie avec si peu de possibilité de réussite.

L'énucléation peut aussi s'effectuer pour les tumeurs récentes quand toutes les autres modalités de traitement ont failli, ou pour les complications, tels le décollement entier de la rétine, l'opacité complète du vitré et l'hyphéma total (envahissement sanguin de la chambre antérieure de l'œil) qui préviennent l'évaluation et le traitement d'une tumeur potentiellement progressive. Pendant l'énucléation de l'œil

Tableau 7—Classification internationale du Rb intraoculaire (CIRI)⁴⁵

Groupe A : Risque très faible Petite tumeur discrète qui ne menace pas la vue (T1a) • Ces tumeurs ont une taille d'au plus 3 mm, sont confinées dans la rétine et situées à moins de 3 mm de la fovéa et à 1,5 mm du nerf optique. • Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien
Groupe B : Risque faible Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien (T1b) • Tumeur de toute taille ou non classée dans le Groupe A • Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien • Liquide sous-rétinien à 5 mm ou moins de la base de la tumeur
Groupe C : Risque modéré (T2) Essaimage focal vitréen ou sous-rétinien et tumeur rétinienne discrète de toute taille et dans tout site • Essaimage fin local et limité (T3) • Tumeurs intrarétiniennes discrètes de toute taille et tout site (T2b) • Jusqu'à un cadran de liquide sous-rétinien (T2a)
Groupe D : Risque élevé Essaimage vitréen ou envahissement sous-rétinien (T3b) • Maladie intraoculaire diffuse et disséminée • Essaimage vitréen, extensif et «gras» • Essaimage sous-rétinien peut-être avec allure de plaque • Décollement de la rétine dans plus d'un quadrant
Groupe E : Risque très élevé (T4a) Risque très élevé avec un ou plusieurs des éléments suivants : • Glaucome néovasculaire irréversible • Hémorragie intraoculaire massive • Cellulite orbitaire aseptique • Tumeur antérieure à la face antérieure du vitré • Tumeur touchant la cristallin • Infiltration diffuse du Rb • Phytisie ou préphytisie

atteint de Rb, il faut prendre la plus grande précaution d'éviter de perforer l'œil par inadvertance, ou d'inciser la tumeur dans le nerf optique. Un nerf optique long (8–12 mm) sera excisé avec l'œil.⁵² Pour faciliter le diagnostic moléculaire, l'œil énucléé est ouvert immédiatement après son extraction afin d'en recueillir des spécimens frais de la tumeur pour l'étude du gène *RBI* avant la fixation dans le formol pour la pathologie (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »). Pour les soins aigus de l'enfant et de la famille,⁶² la détermination des 2 allèles *RBI* de la tumeur est importante pour établir si l'enfant a une mutation constitutionnelle encourant le risque de tumeurs dans l'autre œil normal et de cancer secondaire non Rb. La séquence unique d'ADN des allèles mutants peut aussi aider à surveiller la maladie métastatique et la réaction au traitement.⁹⁴

Un implant sphérique est inséré pour remplacer le volume de l'orbite, auquel sont attachés les muscles pour faciliter le mouvement de la prothèse oculaire définitive. On peut insérer immédiatement une prothèse oculaire temporaire plutôt que le conventionnel conformateur clair, ce qui pourrait être psychologiquement avantageux pour les familles et les enfants⁹⁵ puisque l'enfant aura l'air « normal » et n'aura pas besoin de pansement oculaire 48 heures après l'énucléation. Un oculariste peut par la suite préparer l'enfant au port d'une prothèse oculaire, de préférence aussitôt que cesse l'inflammation postopératoire (ordinairement après 4 à 6 semaines).

Le retard de l'énucléation peut mettre l'enfant à risque de Rb extraoculaire et de maladie métastatique constituant une menace pour la vie. Les complications de l'énucléation plutôt rares, mais elles peuvent comprendre l'infection, l'extrusion de l'implant orbitaire (ce qui demandera réparation) et le ptosis (abaissement de la paupière).^{96,97}

La pathologie de l'œil énucléé

L'œil énucléé fait l'objet d'une étude histopathologique pour confirmer le diagnostic clinique du Rb et, notamment, chercher des signes de tumeur qui auraient pu échapper à l'examen. Les caractéristiques du diagnostic du Rb comprennent : les rosettes caractéristiques de Flexner-Wintersteiner (cellules genre photoréceptrices situées dans une seule structure sphéroïde avec acide hyaluronique dans le lumen); les rosettes Homer Wright (cellules genre photoréceptrices situées dans une seule structure sphéroïde avec extensions nerveuses dans le lumen; typique de plusieurs tumeurs nerveuses); les cellules indifférenciées avec peu de cytoplasme; le modelage nucléaire de cellules fortement concentrées; les pseudorosettes (reflétant les colliers de cellules vivantes s'étendant sur quelque 20 cellules de vaisseau sanguin, entourées de cellules mortes à cause d'une nécrose hypoxique); et les nombreuses cellules mitotiques et nécrotiques. Les cellules de la tumeur du Rb se colorent vivement avec les marqueurs de prolifération comme le Ki67/MIB-1. Plusieurs yeux énucléés à cause du Rb contiennent aussi le précurseur bénin, le rétinocytome, qui se présente comme non prolifératif (Ki67-négatif), les

cellules apparemment bénignes entremêlées de fleurettes (étendues de dysplasie semblables à des photorécepteurs avec des segments externes semblables à des bulbes qui ont l'allure de fleurs-de-lys).⁹⁸

Les soins de l'enfant dépendent de façon critique des relations entre la tumeur du nerf optique et la tumeur choroïdienne-scléreuse. L'extension de la tumeur au-delà de la lame criblée à la tête du nerf optique indique un risque accru de propagation de la tumeur dans l'espace méningé et le liquide cérébro-rachidien (LCR). L'extension de la tumeur dans la choroïde, la sclère, la chambre antérieure, l'iris ou le corps ciliaire indique un risque accru de métastase tumorale, notamment dans la moelle épinière et le tissu osseux.

La thérapie focale

La thérapie focale au laser, ou cryothérapie, détruit physiquement les cellules tumorales qui se divisent et celles qui ne se divisent pas, ainsi que les tissus alentour. Elle est efficace pour détruire les petites tumeurs du Rb (par exemple, les yeux du Groupe A) et les tumeurs intraoculaires résiduelles après la chimiothérapie, celle-ci ne tuant que les cellules en division. La thérapie focale agit au mieux quand elle est répétitive, à intervalles réguliers (3–4 semaines), pour éviter les complications oculaires.⁹⁹ Toute tumeur définitive, ou masse élevée, diaphane et translucide avec vaisseaux sanguins, ou tumeur s'étendant au-delà de la marge documentée des cicatrices, est traitée de nouveau jusqu'à ce que la tumeur devienne une cicatrice chorioretinienne inactive, plate et pigmentée.¹⁰⁰ L'angiographie à la fluorescéine aide à visualiser les vaisseaux sanguins de la tumeur représentant un premier signe de récurrence alors que la thérapie focale peut encore l'éradiquer.

La cryothérapie

La crysonde transsclérale refroidie à l'oxyde nitrique sert à détruire la tumeur et la choroïde sous-jacente, par cycles doubles ou triples de gel-dégel. Les cristaux de glace lysent les membranes des cellules tumorales.¹⁰¹ La cryothérapie sert principalement à traiter les petits Rb périphériques non-accessible au laser.⁹⁹ La tumeur est visualisée directement par l'ophtalmoscopie indirecte ou la RetCam^{MD}, alors qu'on indente la sclère sous la tumeur avec la crysonde. Pour éviter les complications, il ne faut pas congeler plus de 4 sites distincts dans tout au plus 2 quadrants de l'œil par session. On devrait éviter les engelures calcifiantes, car il peut en résulter des déchirures dans la rétine.

Avant la cryothérapie pour les tumeurs de la partie supérieure de la rétine, une ligne de barrière au laser devrait être placée postérieurement pour limiter une effusion sérieuse et le décollement de la rétine. Les tumeurs postérieures qui résistent au laser peuvent être traitées par cryothérapie en plaçant la crysonde postérieurement par une petite incision dans la membrane de Ténon (procédure appelée « *cutting cryo* »).⁵²

Comme le démontrent les études animales, la cryothérapie peut s'appliquer avant la chimiothérapie pour accroître

la pénétration vitréenne du médicament chimiothérapeutique administré dans un délai de 48 heures après la cryothérapie.⁴⁶ Une telle cryothérapie est indiquée pour les yeux sans décollement de la rétine, moins de 72 heures avant la chimiothérapie systémique pour les tumeurs du Groupe D de la CIRC, l'envahissement du vitré, et la récurrence. La technique consiste en une seule application de congélation dans un secteur à la périphérie d'une rétine saine, à proximité de l'envahissement du vitré, ou adjacente à la masse tumorale.

La thérapie au laser

La photocoagulation au laser est utilisée pour les petites tumeurs, les tumeurs résiduelles et les récurrences après la chimiothérapie, particulièrement pour les lésions postérieures à l'équateur.¹⁰² Elle agit en détruisant physiquement le tissu viable et la tumeur par la chaleur. Les longueurs d'onde verte (532-nm/argon, ou 536-nm) réchauffent bien quand elles sont à proximité des tissus pigmentés sous-jacents, mais elles pénètrent pauvrement les tumeurs blanches. Le laser infrarouge (diode 810-nm) ou infrarouge élevé (Nd :YAG à onde continue 1064-nm 1 seconde) peut pénétrer plus profondément avec moins de dépendance de la pigmentation.⁶²

Idéalement, la thérapie au laser produit une cicatrice sclérale plate avec pigmentation, ou donne une apparence résiduelle plate, blanche et gliotique dépourvue de vaisseaux tumoraux, tous deux indiquant une réaction complète. Les complications de la thérapie au laser comprennent la perte du contrôle des tumeurs et les conséquences de la surtraitement. Par exemple, le retraitement de la gliose (cicatrice) peut aggraver la cicatrice avec possibilité de traction vitréorétinienne. L'ischémie rétinienne périphérique peut résulter de plusieurs répétitions du traitement au laser, ce qui peut isoler une portion de la rétine et mener à la néovascularisation. L'angiographie à la fluorescéine aide à différencier une tumeur active de la gliose ou de la néovascularisation.⁶² La gliose ne requiert pas de traitement, alors que la néovascularisation de la rétine requiert le laser pour la rétine hypoxique afin de réduire le stimulus néovasculaire.

Les cicatrices résultantes du laser à diode 810-nm peuvent s'étendre avec le temps,^{103,104} ce qui pourrait compromettre la vision lorsqu'utilisé trop près de la fovea. Lorsque le laser est utilisé à des puissances trop élevées ou à répétitions excessives, cela peut causer des hémorragies, la rupture d'une tumeur, des perforations de la membrane limitative interne, une traction de la rétine et (ou) l'envahissement du vitré. Enfin, l'utilisation du laser avec une pupille insuffisamment dilatée peut causer des brûlures de l'iris, des difformités pupillaires ou des cataractes.⁶²

La chimiothérapie

La chimiothérapie locale

La chimiothérapie locale avec carboplatine (sous-

conjonctivale ou sous-ténonnienne) a été utilisée seule, ou combinée à la chimiothérapie systémique, pour accroître la concentration intravitréenne de carboplatine.^{105,106} Les complications comprennent l'œdème aiguë périorbitaire et la morbidité, la fibrose de tissus périoculaires causant des restrictions au mouvement de l'œil, la nécrose de la graisse périoculaire et l'enophtalmie (l'œil enfoncé). La fibrose et les adhésions peuvent rendre plus difficile l'énucléation subséquente, avec le risque théorique de rupture de l'œil, répandant la tumeur.¹⁰⁷ La chimiothérapie périoculaire n'est pas utilisée comme traitement primaire pour maladie avancée; le Children's Oncology Group (COG) poursuit cependant un essai clinique comprenant la carboplatine locale (ARET0231; A single arm trial of systemic and subtenon chemotherapy for groups C and D intraocular retinoblastoma [Essai chez un seul groupe de patients de chimiothérapie systémique et sous-ténonnienne pour le rétinoblastome intraoculaire des groupes C et D]).

La chimiothérapie systémique

Au cours de la dernière décennie, la chimiothérapie a grandement remplacé la radiothérapie comme traitement primaire du Rb.^{5,47,82,108-111} La chimiothérapie combinée avec la thérapie focale est d'abord utilisée pour le traitement des yeux des groupes bilatéraux B, C ou D de la CIRC et ceux des rares groupes unilatéraux B ou C de la CIRC avec possibilité de bonne vision (bien que la chimiothérapie ne soit généralement pas indiquée pour les maladies unilatérales). La chimiothérapie réduit la taille de la tumeur et favorise la résolution du décollement de la rétine et la régression de l'envahissement vitréen.^{47,112} La chimiothérapie seule guérira cependant rarement le Rb et requiert la consolidation de la réaction à la chimiothérapie par une thérapie focale (y compris la photocoagulation au laser, la cryothérapie et la brachythérapie).^{5,82,103,113}

Les oncologues expérimentés administrent la chimiothérapie dans les unités d'oncologie pédiatrique des centres qui ont une expertise en Rb. La plupart des protocoles de chimiothérapie pour le Rb sont basés sur une combinaison de carboplatine, d'étoposide et de vincristine (CEV) à différentes doses administrées 3 semaines d'intervalle.⁴⁷ C'est après les premiers cycles de chimiothérapie que l'on observe la plus grande réduction tumorale avec résolution du décollement de rétine dans plusieurs cas. La thérapie focale est administrée pour éradiquer définitivement tout reste de tumeur active après avoir complété la chimiothérapie.⁶² Comme on l'a vu pour le protocole de CEV-cyclosporine A (CSA), une chimiothérapie additionnelle peut réussir à sauver une raisonnable proportion des yeux affectés qu'on ne peut pas contrôler avec la thérapie focale.⁴⁷ Les yeux qui ne répondent pas à la chimiothérapie ni à la thérapie focale ont 50 % de chance d'être rattrapés avec la radiothérapie par plaque. Les yeux qui ne répondent à aucune autre thérapie doivent être énucléés pour protéger la vie de l'enfant, objectif autrement plus important que de préserver la vue.

La chimiothérapie néo-adjuvante et la thérapie focale pour le rétinoblastome intraoculaire

La chimiothérapie systémique n'est généralement pas indiquée pour les yeux des Groupes C, D ou E unilatéraux de la CIRI, ou les cas de Rb bilatéral où l'autre œil se trouve dans le Groupe A de la CIRI avec un bon potentiel de vision. L'énucléation est préférable pour les Rb unilatéraux, car la plupart des yeux atteints unilatéralement ont des tumeurs fort difficiles à traiter et ont un faible potentiel visuel même si la tumeur peut être guérie. Cela dit, les yeux de certains cas unilatéraux des Groupes B ou C de la CIRI avec bon potentiel visuel peuvent être guéris par chimiothérapie et thérapie focale, évitant ainsi l'énucléation. Toutefois, la radiothérapie du Rb unilatéral n'est pas recommandée à cause de la morbidité à long terme et du risque de tumeur secondaire non Rb qui y sont associés.

La chimiothérapie néo-adjuvante après l'énucléation pour les caractéristiques pathologiques à risque élevé

Lors de la présence histopathologique de caractéristiques à risque élevé, comme l'envahissement de la choroïde, de la sclère ou du nerf optique, dans les yeux énucléés, la chimiothérapie adjuvante peut servir à traiter la possibilité de maladie métastatique. Le prélèvement prophylactique et la cryopréservation des cellules souches hématopoïétiques autologues peuvent être faits, en cas de développement éventuel de la maladie métastatique.

La chimiothérapie pour le rétinoblastome extraoculaire et métastatique

Les patients qui ont une maladie extraoculaire ou métastatique, à leur première présentation ou à leur récurrence, peuvent être traités avec une autre modalité de chimiothérapie. Cela peut comprendre la chimiothérapie intrathécale combinée à une chimiothérapie à forte dose avec l'aide de cellules souches analogues (moelle ou cellules souches hématopoïétiques). Si le Rb s'est propagé à la moelle, aux os ou à d'autres organes ou tissus, le traitement peut comprendre l'énucléation de l'œil atteint, la chimiothérapie systémique, l'excision chirurgicale des organes ou tissus impliqués (si possible), et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, si la réaction à la chimiothérapie est bonne.

S'il y a envahissement orbitaire par la tumeur du Rb, extension de la tumeur au plan de section du nerf optique, implication du chiasma optique ou envahissement tumoral du cerveau, l'œil atteint du Rb est énucléé. Suivent : la chimiothérapie systémique, la chimiothérapie intrathécale à doses multiples par le réservoir d'Ommaya (ex. topotecan avec cytarabine) pendant plusieurs années, l'irradiation des tissus impliqués et (ou) la transplantation de cellules souches hématopoïétiques analogues s'il y a une réaction à la chimiothérapie.¹¹⁴ Il n'y a pas d'indication pour l'exentération de l'orbite pour le Rb, puisque même l'exophtalmie massive répondra à la chimiothérapie, avec une chirurgie palliative plus efficace que mutilante.

La tumeur des méninges du cerveau et de la moelle épinière n'est pas encore curable aujourd'hui, car la chimiothérapie n'atteint pas la tumeur de façon adéquate et l'irradiation est trop toxique pour le cerveau et la moelle épinière. La radiothérapie palliative aide quand elle est appliquée au bon moment pour une douleur spécifique et le contrôle de la paralysie.

Les soins de soutien pendant le traitement

La chimiothérapie systémique pour un enfant atteint de Rb est généralement effectuée par le biais d'une ligne d'accès vasculaire centrale, ordinairement le Port-A-Cath®. La ligne centrale doit être héparinisée à toutes les 4 à 6 semaines par un personnel spécialement formé à la clinique d'oncologie ou sous ESAG. La ligne centrale demeurera en place plus d'un an après le traitement de la tumeur active, en cas de récurrence.

Plusieurs oncologues conseillent aux parents de ne pas donner d'acétaminophène à l'enfant pendant la chimiothérapie au cas où elle masquerait la fièvre et retarderait le diagnostic de développement d'une infection. Les parents devraient emmener l'enfant à l'hôpital plutôt que traiter une fièvre à la maison. Si un patient avec ligne centrale développe une fièvre, on fera une hémoculture et, s'il y a neutropénie, l'enfant doit être admis pour thérapie immédiate par antibiothérapie intraveineuse (IV) prophylactique selon les directives de l'institution. Si la culture sanguine est positive, le patient peut recevoir une thérapie d'antibiotique entière par IV pendant 14 jours. Les patients qui ont une ligne centrale requièrent aussi une prophylaxie pour endocardite bactérienne lente (EBL) pour toute manipulation ou chirurgie dentaire (ordinairement une seule dose d'amoxicilline par voie orale 1 heure avant la manipulation dentaire).

Les vaccins, de routine ou spéciaux, sont administrés aux enfants en chimiothérapie selon l'avis de l'équipe d'oncologie pédiatrique en conformité avec les lignes directrices approuvées. En règle générale, les patients qui suivent une chimiothérapie ne reçoivent pas de vaccins inactivés ou atténués avant 9 mois après la fin du traitement. Si un enfant qui a un résultat négatif de recherche d'anticorps sanguins pour un herpesvirus varicellæ est exposé à la varicelle ou à un zona, ou développe une éruption suspecte de varicelle, le médecin de première ligne doit en être informé et prendre les mesures appropriées (ex., traitement d'acyclovir ou de globulines gamma spécifiques du zona). Les enfants dont on a déjà documenté l'herpesvirus varicellæ ou qui ont reçu le vaccin prophylactique de la varicelle peuvent voir se réactiver la varicelle ou le zona pendant qu'ils reçoivent une chimiothérapie immunosuppressive. La varicelle et le zona suspects sont traités avec un antiviral acyclovir par voie IV ou orale (Zovirax®).

Il existe un faible risque d'induction par la chimiothérapie de leucémie myéloïde aiguë secondaire et de syndromes myélodysplasiques à la suite de l'emploi d'étoposide et de carboplatine.¹¹⁵ Donc, le suivi à long terme s'impose

afin d'entreprendre la thérapie aussitôt que possible et de quantifier ces risques chez les patients Rb traités par chimiothérapie (voir le chapitre intitulé « Le suivi »).

La radiothérapie

Dans le monde entier, la radiothérapie est maintenant rarement appliquée pour un Rb primaire, à cause du risque d'induction de cancers secondaires non Rb, des effets esthétiques secondaires et du fait que la combinaison de thérapies chimiothérapeutique et focale donne d'excellents résultats. Les patients atteints de Rb qui ont déjà reçu une radiothérapie par faisceau externe (radiothérapie) voient s'accroître de 50 % le risque de développer des affections malignes non Rb.^{48,49,58,60,78,80,116–}

¹¹⁸ Le risque est particulièrement élevé chez ceux qui sont soignés par radiothérapie avant l'âge de 1 an, mais les affections malignes secondaires après radiation peuvent survenir à tout âge.⁶¹ La radiothérapie peut causer des difformités faciales, des cataractes et la sécheresse oculaire.

Néanmoins, la radiothérapie demeure un traitement très utile pour le Rb lorsque la chimiothérapie et la thérapie focale ne permettent pas de contrôler les tumeurs. La radiothérapie stéréotactique ou les techniques de radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) peuvent permettre d'administrer une plus faible dose de radiation aux tissus qui entourent le site visé tout en réduisant le risque d'induction d'affections malignes secondaires non Rb ou de difformités esthétiques.^{119–121} La radiothérapie orbitaire peut compléter la chimiothérapie contre la récurrence d'une tumeur orbitaire à la suite de l'énucleation. La curiethérapie est un excellent traitement pour les petites tumeurs isolées et situées loin du nerf optique et de la macula, et (ou) lorsque la tumeur se reproduit focalement après une chimiothérapie ou une radiothérapie.

Malgré le recours à la radiothérapie pour sauver les yeux où la chimiothérapie et la thérapie focale ont failli, l'énucleation de l'œil restant peut s'imposer pour sauver la vie de l'enfant.

Les essais cliniques

La norme, lors des soins en oncologie pédiatrique en Amérique du Nord, est d'offrir une participation volontaire aux essais cliniques menés en collaboration dans plusieurs centres, dans la mesure du possible et de façon appropriée afin d'obtenir les meilleurs soins pour l'enfant. Si la participation est refusée, il est recommandé d'utiliser comme traitement la meilleure thérapie du moment selon les données probantes. Les essais cliniques et les études peuvent comprendre les essais cliniques multicentriques, les études biologiques, les études sur les soins de soutien, les études sur la qualité de vie et les études sur le suivi à long terme. Pour les patients qui ont une rechute, la participation précoce aux essais cliniques de phases I et II peut être appropriée.

Le meilleur traitement fondé sur les données probantes pour chaque enfant atteint de Rb se situe dans le contexte d'une mûre réflexion sur les essais cliniques progressifs. On

peut accéder à ces essais par le biais de consortiums internationaux, tel le Groupe d'oncologie pédiatrique (COG), de groupes nationaux, tel le Réseau de recherche canadien C17, ou d'institutions individuelles, tel le *Hospital for Sick Children* de Toronto.

LE TRAITEMENT—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons que les enfants atteints de Rb soient soignés par une équipe multidisciplinaire qui offre en collaboration des soins coordonnés et partagés dans ces centres spécialisés, où l'expertise, les protocoles de mise à jour et les équipements modernes sont accessibles pour obtenir une gestion optimale du Rb [*Consensus*].
2. Nous recommandons que les centres de soins tertiaires du Rb travaillent ensemble pour assurer les meilleurs soins à chaque enfant. Cela peut comprendre l'orientation des enfants d'un centre à l'autre pour consultation ou accès à des ressources techniques ou humaines particulières [*Consensus*].
3. Nous recommandons que l'inclusion dans un essai clinique officiel demeure la norme pour améliorer le traitement et les soins des enfants atteints de cancer, y compris le Rb [*Consensus*].

Les traitements oculaires

4. Nous recommandons que l'énucleation soit pratiquée pour les yeux des Groupes D et E de la CIRC lorsque l'autre œil est normal ou du Groupe A [*Consensus*].
5. Nous recommandons que la thérapie visant à sauver l'œil atteint demeure l'exception pour les yeux des Groupes C et D de la CIRC, lorsque l'autre œil est normal ou du Groupe A [*Consensus*].
6. Nous recommandons que l'énucleation directe *sans* chimiothérapie préalable soit effectuée pour les yeux du Groupe E de la CIRC, qui possèdent un risque de métastases systémiques difficiles à traiter. La chimiothérapie avant énucléation est dangereuse, puisqu'elle peut masquer des caractéristiques de propagation extraoculaire causant la sous-classification et le sous-traitement d'une maladie systémique [*Niveau 2*].⁹³
7. Nous recommandons l'énucleation pour les tumeurs récidivantes lorsque tous les autres modalités de traitement (y compris la radiothérapie par faisceau externe) ont failli, pour prévenir la propagation de la tumeur en dehors de l'œil ou lorsque les complications préviennent l'évaluation et le traitement d'une maladie progressive [*Consensus*].
8. Nous recommandons la cryothérapie pour le traitement de petits Rb périphériques, et (ou) la thérapie au laser pour de petits Rb postérieurs, principalement dans les yeux des Groupes A, B et C de la CIRC, ou pour récurrence après d'autres thérapies [*Consensus*].
9. Nous recommandons que la cryothérapie après incision conjonctivale soit utilisée pour un Rb postérieur réfractaire à la thérapie focale au laser [*Consensus*].

10. Nous recommandons l'utilisation de la cryothérapie avant la chimiothérapie 24 à 72 heures avant celle-ci pour accroître la pénétration du médicament dans l'œil, particulièrement pour l'envahissement du vitré, mais pas en présence d'un décollement de la rétine [*Consensus*].

La chimiothérapie

11. Nous recommandons que les patients atteints de Rb soient invités à participer à tout essai clinique approprié et accessible [*Consensus*].
12. Nous recommandons que la chimiothérapie systémique consolidée par la thérapie focale remplace la radiothérapie primaire par faisceau externe [*Niveau 2*].⁴⁷
13. Nous recommandons la chimiothérapie comme traitement primaire de l'atteinte bilatérale des Groupes B, C ou D de la CIRI et thérapie limitée pour les cas unilatéraux des Groupes B ou C avec potentiel visuel [*Consensus*].

La radiothérapie

14. Nous recommandons que la radiothérapie soit utilisée seulement comme thérapie de sauvetage pour l'œil restant après échec de la chimiothérapie et de la thérapie focale pour contrôler la douleur [*Consensus*].

La maladie extraoculaire

15. Nous recommandons que le spécialiste du Rb impliqué dans le cas de l'enfant revoie les caractéristiques pathologiques de chaque œil énucléé pour en vérifier les caractéristiques à risque élevé, y compris l'envahissement du nerf optique, de la sclère, de la choroïde ou du segment antérieur, qui pourrait prédisposer à la maladie extraoculaire ou à la maladie métastatique [*Niveau 2*].¹²²
16. Lorsqu'il y a observation de caractéristiques à risque élevé, y compris l'envahissement du nerf optique, de la sclère, de la choroïde ou du segment antérieur, nous recommandons le traitement avec chimiothérapie prophylactique avec idéalement l'inclusion dans une étude clinique [*Niveau 2*].¹²²
17. Nous recommandons que la maladie métastatique et extraoculaire (orbitaire) soit traitée dans le cadre d'un essai clinique, si disponible [*Consensus*].
18. Nous recommandons que les protocoles de traitement extraoculaire du Rb comprennent généralement, mais sans y être limités, la radiation orbitaire pour récurrence orbitaire après énucléation, la chimiothérapie systémique, la transplantation de cellules souches de moelle osseuse après une bonne réaction à la chimiothérapie systémique, et la chimiothérapie intrathécale pour une maladie du SNC avec propagation dans les méninges. [*Niveau 2*].¹²³
19. S'il y a métastase du Rb dans la moelle osseuse, de l'os ou d'autres organes ou tissus, nous recommandons l'énucléation de l'œil, la chimiothérapie adjuvante et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques s'il y a réponse à la chimiothérapie [*Niveau 2*].¹²³
20. Si le Rb se propage dans l'orbite, à la section de coupe du nerf optique, au chiasma optique ou au cerveau, nous recommandons l'énucléation de l'œil, la chimiothérapie adjuvante, la chimiothérapie

intrathécale prolongée, la radiothérapie des tissus impliqués, suivi de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques s'il y a réponse à la chimiothérapie [*Niveau 2*].¹²³

21. Si la tumeur du Rb implique les méninges cervicales et la moelle épinière, nous recommandons un traitement palliatif [*Consensus*].
22. Nous ne recommandons pas l'exentération de l'orbite pour le Rb, car la chimiothérapie aura une palliation plus efficace, même pour la proptose massive [*Niveau 2*].¹²⁴
23. Si les cellules tumorales du Rb se trouvent dans le LCR, nous recommandons l'énucléation de l'œil, la chimiothérapie adjuvante, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques s'il y a réaction à la chimiothérapie et 3 années de chimiothérapie intrathécale. [*Consensus*].

LE SUIVI

Introduction

Le savoir sur le cancer infantile a progressé énormément au cours de la dernière décennie et les technologies pour soigner la maladie ont grandement évolué. Les taux de survie ont augmenté de façon spectaculaire depuis 40 ans. Les statistiques de 2008 sur le cancer indiquent en effet un taux général de guérison de 82 % chez les enfants de 0 à 14 ans;¹²⁵ c'est dire que le nombre des survivants du cancer infantile augmente aussi. Depuis que le rétinoblastome (Rb) est guérissable quand la tumeur oculaire est retirée à temps, le taux de survie dépasse 95 % dans les pays développés. Même s'ils sont peu nombreux, les enfants qui ont un Rb métastatique peuvent maintenant espérer une guérison, grâce aux nouvelles thérapies qui comprennent une chimiothérapie à forte dose et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Depuis 1960, la guérison du Rb, qui sauve l'œil et la vue, s'obtenait grâce au traitement primaire avec radiothérapie par faisceau externe (radiothérapie). Malheureusement, quelques années après, on a reconnu que la radiation augmentait nettement le risque de cancers secondaires non Rb chez les personnes qui avaient des mutations constitutionnelles d'un allèle du gène *RBI*. Le risque de décès d'un cancer secondaire non Rb a augmenté beaucoup plus que celui du Rb initial. Dans les années 1990, la chimiothérapie a grandement remplacé la radiothérapie comme premier traitement du Rb intraoculaire; mais 18 ans après, les effets secondaires à long terme de la chimiothérapie ne sont toujours pas évidents.

Tous les survivants du cancer infantile font face à la possibilité de problèmes chroniques de santé. On estime que 58 % de ces survivants souffrent d'au moins un problème chronique de santé et 32 % en ont 2 ou plus;^{126,127} et, parmi ceux qui en ont au moins un, 44 % ont signalé être affectés négativement par leur cancer infantile.¹²⁸

La poursuite systématique des soins auprès des surviv-

ants du cancer infantile comporte plusieurs avantages, notamment : le monitoring des effets tardifs, la surveillance des problèmes courants de santé et des possibilités de cancer secondaire non Rb, la promotion de la santé, le conseil génétique et la participation à la recherche. Les possibilités de barrière au suivi à long terme comprennent les ressources inadéquates, le manque de sensibilisation du patient et le manque de sensibilisation du système de soins pour adultes aux besoins des survivants du cancer infantile, particulièrement ceux qui ont des besoins très spécialisés, comme les survivants du Rb. L'accès aux soins continus, spécialisés ou particuliers, dépend grandement de l'endroit et de l'intérêt principal d'une localité.¹²⁹

Dans le présent chapitre, nous recommandons une approche systématique au suivi clinique des survivants du Rb. Nous mettons l'emphasis sur le besoin d'informer les survivants et de leur indiquer comment, après leur passage dans un service pédiatrique, trouver les professionnels de la santé pertinents pour coordonner leurs soins courants en regard des besoins.

Définitions

Le suivi immédiat

Le suivi immédiat met l'accent sur la surveillance ophtalmologique active des tumeurs Rb nouvelles ou récidivantes, la réhabilitation visuelle et le monitoring à moyen terme des effets tardifs des traitements. Le suivi commence aussitôt après le dernier traitement actif du Rb (chimiothérapie, radiothérapie, thérapie locale ou transplantation de cellules souches hématopoïétiques) et se poursuit jusqu'à l'âge de 9 ans, ou 5 ans après le dernier traitement actif. Il comprend la surveillance de la récurrence de la maladie et des nouvelles tumeurs Rb dans les yeux, ainsi que le monitoring et le traitement des effets secondaires du traitement. La période de suivi immédiat ne comprend pas le traitement actif du Rb (voir le chapitre intitulé « Le traitement »).

Le suivi à long terme

La période de suivi à long terme du Rb commence après l'âge de 9 ans, ou 5 ans après le dernier traitement actif. Les patients n'ont pas de maladie évidente et le risque de récurrence est minime. Le suivi à long terme se concentre sur la survie, le monitoring des effets tardifs des traitements du cancer, les soins ophtalmologiques courants, le conseil génétique et la surveillance des lésions malignes secondaires non Rb.

Les effets tardifs

Les effets tardifs se rapportent aux « complications associées à la thérapie » ou « aux effets indésirables » qui résultent du traitement et persistent ou surgissent une fois le traitement terminé. Ils peuvent résulter de la chirurgie, de la chimiothérapie et (ou) de la radiothérapie. Ils peuvent être aussi des séquelles associées au cancer original ou résulter de problèmes psychosociaux associés à l'ensemble des traitements reçus.

La survie

Les survivants sont ceux dont on a diagnostiqué le cancer et qui ont été traités à cet effet. Ce sont peut-être aussi les membres de la famille et les amis qui ont partagé l'expérience du cancer. La survie, c'est globalement l'expérience de vivre avec un diagnostic de cancer, pendant et après le traitement. Selon le National Cancer Institute (NCI) Office of Cancer Survivorship (l'Office de survie au cancer de l'Institut du cancer des États-Unis), « *Une personne est considérée comme survivante du cancer à partir du diagnostic et pendant le reste de sa vie. Les membres de la famille, les amis et le personnel soignant sont aussi touchés par l'expérience de survie et doivent être compris dans cette définition.* » (Notre traduction.)

Le suivi ophtalmologique

Une surveillance inadéquate des yeux après le traitement peut contribuer au retard du diagnostic de récurrence, à l'apparition de tumeurs et d'effets secondaires dus au manque de traitement. Il faut alors procéder à l'ESAG ou à l'examen avec dilatation de la pupille.

L'examen sous anesthésie générale (ESAG)

L'anesthésie générale permet d'examiner complètement la rétine pour vérifier l'activité et la récurrence de la tumeur chez les enfants dont les yeux ont été traités pour des tumeurs; ce sont ordinairement des enfants de moins de 3 ans ou plus âgés dont les tumeurs originales sont toujours présentes. L'anesthésiste pédiatrique qui travaille régulièrement avec l'équipe du Rb facilite grandement les procédures et aide les enfants à réagir efficacement à la reprise fréquente de l'ESAG, se prolongeant ainsi dans les premières années de leur vie. Pendant le traitement et le suivi immédiats, l'intervalle entre les ESAG peut être aussi court que 3 semaines; il se prolonge à mesure que l'activité de la tumeur et le risque de récurrence diminuent. On s'attend à ce que les tumeurs oculaires nouvelles et (ou) récurrentes surviennent dans les premières années après le traitement du Rb intraoculaire, particulièrement chez les patients qui ont des mutations *RBI* constitutionnelles de la lignée germinale (voir le chapitre intitulé « L'Analyse génétique »).¹³⁰ L'équipe multidisciplinaire peut alors choisir de contrôler les petites tumeurs avec la thérapie focale, ou même la chimiothérapie, si cela est indiqué (voir le chapitre intitulé « Le traitement »).

Les ESAG continueront jusqu'à ce que l'équipe soit convaincue que le risque de récurrence ou de nouvelle tumeur soit minime; c.-à-d. lorsque les tumeurs auront été inactives pendant 8 à 12 mois (sans besoin de laser ni de cryothérapie), et jusqu'à ce que l'enfant avec mutations *RBI* de la lignée germinale ait 3 ans et plus. Le suivi avec dilatation pupillaire complète peut continuer à la clinique aussi longtemps que l'enfant pourra coopérer. L'apparition tardive de nouvelles tumeurs tend à survenir à la périphérie de la rétine où elles ont moins d'impact sur la vision,¹³⁰ mais il est plus difficile de les localiser adéquatement lors de l'examen avec pupille dilatée à la clinique oculaire, ce qui

peut nécessiter le recours à l'ESAG. L'évaluation de l'acuité visuelle et l'examen de la cavité orbitaire peuvent se faire à chaque visite à la clinique et à chaque ESAG. Les réfractions régulières lors de l'ESAG peuvent aider à détecter les erreurs réfractives qu'on ne pourrait pas voir en se concentrant sur le contrôle de la maladie. L'aide d'un oculariste ou d'un chirurgien de l'orbite peut être utile pour des problèmes liés à la cavité orbitaire.

Les visites à la clinique d'ophtalmologie

Quand l'enfant est prêt à passer de l'ESAG à la clinique oculaire, il est important de lui procurer une évaluation des yeux régulièrement (à tous les 6 mois) jusqu'à l'âge de 9 ans. L'examen clinique comprend l'évaluation visuelle, l'examen de la rétine avec dilatation complète et l'évaluation de l'alignement des yeux.

L'évaluation porte aussi sur les complications de la thérapie focale ou de la radiothérapie, comme la kératopathie (sécheresse et érosions oculaires) ou la cataracte. La thérapie au laser par une pupille partiellement dilatée peut entraîner l'atrophie du bord pupillaire de l'iris (synéchie postérieure). L'excès de laser peut causer une gliose, des hémorragies et la condensation du vitré, le décollement de la rétine, le déclenchement de tumeurs ou de cataractes.⁹⁹ Le décollement de la rétine est une complication immédiate connue de la cryothérapie, qui peut être difficile à traiter dans l'œil atteint de Rb. Les décollements peuvent se résoudre avec la régression de la tumeur, mais beaucoup peuvent demeurer à long terme et entraîner la perte de vision. Le rattachement chirurgical de la rétine peut se faire quand il n'y a pas d'évidence de Rb actif depuis au moins un an.

Le potentiel visuel d'un œil compromis par des cicatrices peut être maximisé par un traitement comme l'occlusion du meilleur œil pour prévenir l'amblyopie.¹³¹ On dit souvent que les verres faits de matériel incassable, tel le polycarbonate, protègent l'œil restant d'un enfant fonctionnellement unioculaire à la suite d'un traumatisme. Sans utilisation constante, la capacité protectrice d'un tel appareil oculaire

est réduite. Il faut examiner l'orbite quand l'œil a été retiré (voir la section « Le suivi de la cavité orbitaire énucléée » ci-dessous). Entre 9 et 15 ans, la visite à la clinique oculaire est annuelle. Après 15 ans, elle se fait à tous les 2 ou 3 ans le reste de la vie (Figure 6).

Le suivi de la cavité orbitaire énucléée

Les soins de la cavité orbitaire commencent à l'énucléation et se poursuivent à chaque ESAG et à chaque visite à la clinique. Le suivi comprend l'examen pour l'infection, l'exposition ou l'extrusion de l'implant, ou l'état de la prothèse oculaire. L'infection de l'orbite se cultive et se traite avec les antibiotiques pertinents. Les expositions ou extrusions de l'implant orbitaire sont promptement réparées. La retour de l'infection et de l'écoulement peut parfois demander le remplacement de l'implant, surtout si celui-ci est poreux. Une greffe dermique grasse peut résoudre le problème d'irritation chronique de l'implant. La prothèse se nettoie à l'eau savonneuse avant de la remettre en place après l'examen. L'oculiste verra régulièrement à vérifier, polir, élargir ou remplacer la prothèse. Finalement, on enseigne à la famille et à l'enfant comment enlever et prendre soin de la prothèse oculaire.

La réhabilitation de la vision et le soutien

Les survivants du Rb d'âge scolaire qui ont une réduction importante du champ visuel ou une acuité visuelle de moins de 6/12 peuvent être soumis à une évaluation visuelle pour optimiser un plan d'aide et de ressources.¹³² Les enfants et les adultes qui ont une déficience visuelle peuvent bénéficier des rapports avec des personnes qui, ayant les mêmes problèmes, leur serviraient de mentors. Pour le Canada hors Québec, l'Institut national canadien des aveugles (INCA) et, pour le Québec, les différents organismes de réhabilitation en basse vision mandatés par le gouvernement provincial peuvent aider en ce qui a trait à l'évaluation de la basse vision, à l'équipement et aux programmes pour optimiser l'information, l'emploi et les expériences.

Le suivi en oncologie

Les enfants qui ont été soumis à une chimiothérapie adjuvante, à une radiothérapie ou à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues ont tous besoin de suivi en oncologie pour surveiller un retour de la maladie et les effets tardifs des thérapies qu'ils ont reçues. Ces procédés peuvent se répartir ordinairement entre les suivis immédiat et à long terme, bien qu'en réalité ceux-ci se chevauchent et l'accent porte sur l'évolution du suivi avec le temps pour chacun des patients.

Le suivi général en oncologie

Les lignes directrices fondées sur des données probantes pour le suivi général des survivants du cancer sont accessibles, notamment dans le *Children's Oncology Survivorship Guidelines*,¹³³ le *United Kingdom Children's Cancer and Leukemia Follow-up Practice Statement*,¹³⁴ le *Scottish*

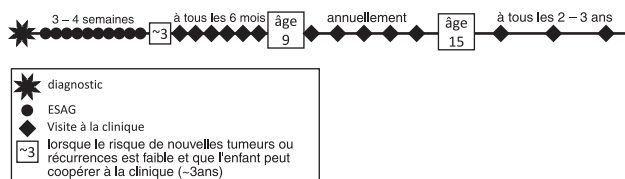


Figure 6—Calendrier des ESAG et des visites à la clinique pour enfants atteints de Rb. Dès le diagnostic posé, l'enfant sera vu pour évaluation à toutes les 3 ou 4 semaines, selon l'étendue de l'activité tumorale. Lorsque les tumeurs du Rb demeurent inactives pendant une période significative après le traitement et que le risque de nouvelles tumeurs ou récurrences est faible, le suivi actif pour la surveillance de nouvelles tumeurs peut alors se poursuivre à la clinique, pourvu que l'enfant puisse coopérer (à environ 3 ans), avec un examen à tous les 6 mois. Après 9 ans, le suivi à long terme commence avec des visites annuelles. Après 15 ans, les visites peuvent se poursuivre à tous les 2 ou 3 ans pour le reste de la vie du patient.

Intercollegiate Guidelines Network,¹³⁵ et dans les lignes directrices du suivi intégrées dans les essais cliniques. La section suivante décrit les suivis suggérés pour les enfants traités selon les divers scénarios de la maladie du Rb et son traitement.

Les enfants qui n'ont pas été traités par chimiothérapie

Les enfants atteints de Rb qui ont subi une énucléation comme soins primaires et dont le test sanguin s'est avéré négatif quant à la découverte de mutations *RB1* dans leur tumeur ne requièrent pas de suivi en oncologie, car ils n'ont pas reçu de chimiothérapie et leur risque de cancer secondaire non Rb est près de celui de la population normale.

Outre le conseil génétique (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »), tous les enfants ayant des mutations *RB1* de la lignée germinale bénéficient du suivi ordinaire en clinique d'oncologie jusqu'à l'âge de 18 ans. Le suivi est alors transféré à un programme alternatif de suivi accessible localement. Chaque visite à une clinique d'oncologie comprend aussi le conseil pour les parents et les enfants qui grandissent (voir la section intitulée « Le conseil génétique sur le risque de lésion maligne secondaire non Rb »).

Les enfants qui ont été traités par chimiothérapie

Le suivi immédiat en oncologie des survivants du Rb se fait durant les 5 années qui suivent la chimiothérapie et à des intervalles de 3 à 6 mois; le suivi à long terme se fait à intervalles de 1 ou 2 ans jusqu'à l'âge de 18 ans, de préférence dans le cadre d'un programme de suivi pour adultes, si possible.

Chaque visite à la clinique d'oncologie comprend la mise à jour de l'histoire médicale, l'évaluation du poids, de la grandeur et des signes vitaux, l'examen physique, l'évolution du développement et de l'éducation, la numération globulaire, y compris la formule leucocytaire et la numération plaquettaire. Compte tenu du schéma chimiothérapeutique reçu, on pourra surveiller l'apparition d'effets tardifs. La plupart des enfants traités par chimiothérapie pour le Rb recevront maintenant des combinaisons de carboplatine, d'étoposide et de vincristine seules. Des agents additionnels seront ordinairement administrés dans le cadre d'essais cliniques, tenant compte des recommandations touchant le monitoring des effets tardifs. Le monitoring peut comprendre la surveillance des complications suivantes propres aux médicaments :

La carboplatine

- **L'ototoxicité** : La carboplatine comporte un faible risque de perte auditive aux fréquences élevées qui a peut-être besoin d'aide. L'audiogramme tonal de série (y compris le test des fréquences élevées) sert à surveiller les déficiences auditives. L'audition devait être vérifiée 3 mois après la chimiothérapie, puis entre 1 et 5 ans après, selon l'indication clinique.
- **La néphrotoxicité** : Il y a un faible risque de lésion rénale tubulaire ou glomérulaire due à la carboplatine,

qu'un examen de la fonction rénale permet de surveiller. La mesure de l'azote uréique du sang (BUN), de la créatinine et des électrolytes se fait 3 mois après la chimiothérapie, puis annuellement selon l'indication clinique. Le taux de filtration glomérulaire (GFR) (par dépistage de radionucléide ou par clairance de la créatinine de l'urine en 24 heures) est vérifié une fois la chimiothérapie terminée puis à des intervalles de 5 ans, selon l'indication clinique. La pression sanguine est prise annuellement.

- **Cancer secondaire non Rb** : La carboplatine comporte un très faible risque de leucémie myélodysplasique ou myéloïde. Ce risque est inférieur à celui que comporte l'étoposide, mais peut durer plus longtemps.

L'étoposide

- **Le cancer secondaire non Rb** : L'étoposide possède un faible risque de leucémie myéloïde aiguë ou de myélodysplasie secondaire. Le risque est plus important pendant les deux années suivant la thérapie, puis diminue.^{115,136} Une vérification sériée de la FSC est effectuée au moins à chaque année pendant 10 ans, due au risque de leucémie myéloïde aiguë secondaire, puis, par la suite, selon l'indication clinique.

La vincristine

- **La neuropathie** : La vincristine cause des neuropathies périphériques qui se résolvent toujours avec le temps. Les symptômes de fourmillements et la perte de réflexes ostéotendineux profonds sont rares mais possibles et finissent ordinairement par se résoudre. Le suivi des survivants devrait comprendre l'évolution de leur histoire et l'examen régulier de la persistance de la neuropathie périphérique.

Les enfants avec caractéristiques de risques cliniques et pathologiques élevés dans l'œil énucléé

Les caractéristiques à risques cliniques et pathologiques élevés dans l'œil énucléé placent le patient à risque de voir le Rb se propager en dehors de l'œil, le plus souvent à la moelle osseuse et rarement aux autres organes (métastases systémiques), ou encore au système nerveux central (SNC) ou au liquide cérébro-rachidien (LCR).

Les caractéristiques à risque clinique élevé, définies dans la classification Tumeur, Ganglion (Node), Métastase (TNM) de 2009,⁸⁷ se répartissent ainsi :

T4 : Maladie locale grave

- T4a : Envahissement du nerf optique
- T4b : Envahissement de l'orbite
- T4c : Extension intracrânienne en deçà du chiasma
- T4d : Extension intracrânienne au-delà du chiasma

Les caractéristiques à risque pathologique élevé, définies dans la classification TNM de 2009,⁸⁷ se répartissent ainsi :

pT2 : Tumeur avec envahissement minime du nerf optique et (ou) de la choroïde

- pT2a : La tumeur envahit superficiellement la tête du

nerf optique mais ne s'étend pas au-delà de la lame criblée **ou** elle montre un envahissement focale de la choroïde.

- pT2b : La tumeur envahit superficiellement la tête du nerf optique mais ne s'étend pas au-delà de la lame criblée **et** elle montre un envahissement focal de la choroïde.

Les enfants avec caractéristiques de risques pathologiques extrêmement élevés dans l'œil énucléé

Les caractéristiques à risque pathologique extrêmement élevé, définies dans la classification TNM de 2009,⁸⁷ requièrent un suivi plus intensif et une surveillance plus attentive de la possibilité de métastase. Elles se répartissent ainsi :

pT3 : Tumeur avec envahissement important du nerf optique et (ou) de la choroïde

- pT3a : La tumeur envahit le nerf optique au-delà de la lame criblée mais pas à la résection chirurgicale **ou** elle montre un envahissement massif de la choroïde, > 3 mm dans toutes les dimensions.
- pT3b : La tumeur envahit le nerf optique au-delà de la lame criblée mais pas au plan de section chirurgicale **et** elle montre un envahissement massif de la choroïde > 3 mm dans toutes les dimensions.

pT4 : La tumeur envahit le nerf optique au plan de section ou montre une extension extraoculaire ailleurs, et se répartit ainsi

- pT4a : La tumeur envahit le nerf optique au plan de section mais ne montre pas d'extension extraoculaire,
- pT4b : La tumeur envahit le nerf optique à la ligne de récession et montre une extension extraoculaire.

Tous les patients qui ont un risque très élevé de propagation dans le SNC ou de métastases systémiques à cause des caractéristiques pathologiques indésirables des yeux énucléés font l'objet d'une surveillance allant jusqu'à 5 ans avec ponctions lombaires périodiques (à tous les 3 à 8 mois). D'autres mesures s'ajoutent uniquement pour les patients à risque extrêmement élevé, à savoir : la ponction médullaire osseuse bilatérale de la crête iliaque postérieure, l'IRM de la tête et de l'orbite et l'IRM de tout le corps.⁸⁹ L'IRM est préférable au suivi par tomodensitométrie afin de réduire l'exposition à la radiation lors du diagnostic, laquelle accroît le risque de lésion maligne secondaire non Rb.⁸⁸ Bien que l'IRM de tout le corps ne soit pas largement accessible, l'équipement d'IRM accessible dans la plupart des institutions pourrait servir à cette étude à condition d'utiliser un protocole d'imagerie par écho de spin rapide (ESR) avec inversion rapide dans le protocole d'inversion-récupération (IRIR) pour dépister rapidement les séquences jugées T2 de tout le corps.⁹⁰

Les enfants avec propagation métastatique ou trilatérale du rétinoblastome

Les enfants qui présentent une extension métastatique sont définis dans la Classification TNM de 2008¹³⁷ et se répartissent ainsi :

M1 : Métastase

- M1a : Lésion simple dans des sites autres que le SNC
- M1b : Lésions multiples dans les sites autres que le SNC
- M1c : Lésion(s) préchiasmatique(s) dans le SNC
- M1d : Lésion(s) postchiasmatique(s) dans le SNC
- M1e : Envahissement leptoméningée et (ou) de LCR

Les enfants qui ont une extension métastatique établie, systémique ou au SNC, ou ceux qui ont des tumeurs trilatérales, auront reçu une thérapie intensive, impliquant ordinairement une chimiothérapie à forte dose et une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir le chapitre intitulé « Le traitement »), probablement suivie d'un essai clinique. Leur suivi devra être individualisé pour considérer les toxicités additionnelles associées à ces traitements.

Le suivi pour détection du rétinoblastome trilatéral ou du cancer secondaire non Rb

Les enfants qui ont des mutations *RB1* de la lignée germinale ont une prédisposition au Rb. Toutefois, considérant la rareté de cette maladie, la reprise du dépistage du Rb trilatéral par IRM de la tête et des orbites après une première IRM négative n'est actuellement pas pratiquée au Canada.

Bien que le risque de cancer secondaire non Rb soit élevé chez cette cohorte de patients, l'IRM du corps entier pour la détection de cancer secondaire non Rb n'est pas faisable et n'a pas été validée par les essais cliniques. La mesure la plus efficace de nos jours pourrait être de conseiller les patients au sujet du risque de lésion maligne secondaire non Rb.

Le conseil génétique sur le risque de lésion maligne secondaire non Rb

Tous les survivants d'un cancer infantile ont un risque accru de lésion maligne secondaire non Rb,¹³⁸ et ont besoin de conseil. Le risque dépend cependant de plusieurs facteurs, notamment la maladie sous-jacente, l'histoire génétique et familiale et les traitements reçus, y compris ceux de chimiothérapie et de radiothérapie.^{139,140}

*Les patients sans mutations *RB1* de la lignée germinale*

Les survivants qui ont une maladie unilatérale, sans détection de mutation *RB1* de la lignée germinale, et qui n'ont pas reçu de thérapie additionnelle ont un risque de lésion maligne secondaire non Rb qui se rapproche de celle de la population normale et demande peu de conseil, sinon aucun.

Les survivants qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante devraient être conseillés sur le risque légèrement accru de lésion maligne secondaire non Rb selon les agents de chimiothérapie auxquels ils ont été exposés (voir le chapitre intitulé « Le suivi général en oncologie »).

*Les patients avec des mutations *RB1* de la lignée germinale*

Les personnes qui sont porteuses de mutations *RB1* (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique ») ont un risque

accru de lésion maligne secondaire non Rb et devraient être conseillées comme suit :

- Elles auront un risque de cancer toute leur vie parce qu'elles ont un gène *RBI* défectueux.⁶⁰
- Elles sont probablement plus sujettes que les autres aux maladies suivantes : l'ostéosarcome, le sarcome des tissus mous, le mélanome malin, les tumeurs cervicales, y compris le gliome et le glioblastome multiforme, et les lésions malignes d'adulte comme les carcinomes pulmonaires, de la vessie et autres.
- Les facteurs susceptibles d'accroître davantage leur risque de cancer comprennent : le tabagisme, la fumée secondaire, l'irradiation diagnostique (d'autres problèmes de santé peuvent l'emporter sur les risques et soutenir le recours à l'irradiation diagnostique), l'exposition excessive aux radiations UV et d'autres agents endommageant l'ADN.
- Une riche diète d'antioxydants naturels présents naturellement dans les fruits et légumes verts, jaunes, rouges et oranges, surtout les légumes à feuillage vert et cruciforme (famille des choux) peuvent minimiser le dommage à l'ADN, qui mène au cancer, et réduire le risque d'un éventuel développement cancéreux.
- L'imagerie diagnostique répétée et d'autres tests de dépistage des possibilités de cancer secondaire non Rb ne représentent *pas* une approche raisonnable.
- Il est important de dresser une liste des suspicions et d'augmenter la vigilance pour tout symptôme et signe inexplicable ou inattendu qui pourraient être un indice de cancer, ex. douleur osseuse, tuméfaction inexplicable.
- Un diagnostic précoce et un traitement au bon moment améliorent la chance de guérison.
- Les parents devraient dire à leur médecin qu'ils sont porteurs d'une mutation dans le gène *RBI* suppresseur de la tumeur et qu'il faudrait faire une échographie et une IRM, plutôt que de recourir au dépistage par tomographie par ordinateur ou radiographie.
- Le conseil génétique est important pour les porteurs de mutation *RBI* et leur parenté (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »).

Les patients avec des mutations RBI de la lignée germinale traités par radiothérapie

Les survivants du Rb qui ont des mutations de la lignée germinale du gène *RBI* (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique ») sont à risque supérieur de développement de tumeurs secondaires non Rb, particulièrement s'ils subissent une radiothérapie,^{48-51,59,60,78,79,116,117,141-149} nécessitant un suivi à long terme.

Les personnes qui ont reçu une radiothérapie peuvent bénéficier de conseils les informant que si cette thérapie leur a sauvé l'œil, le traitement a induit une hausse à long terme du risque subséquent de cancer non Rb, particulièrement dans le champ de la radiation. On leur conseille donc de prendre en note les suspicions et les données de surveillance

des possibilités de ce type de cancer secondaire non Rb induit par la radiation.

Les lésions malignes secondaires non Rb induites par la radiation sont particulièrement communes durant la première année de vie des patients. Les enfants avec une mutation *RBI* traités au-delà de la première année demeurent cependant toujours à risque de lésions malignes secondaires non Rb induites par la radiation.⁶¹ De plus, le risque élevé de lésions malignes non Rb induites par la radiation ou sporadiques dure toute la vie chez les personnes qui ont des mutations *RBI* de la lignée germinale. Les lésions malignes secondaires non Rb induites par la radiation comprennent l'ostéosarcome, le sarcome des tissus mous, le glioblastome multiforme et d'autres tumeurs cervicales malignes et le mélanome malin. Outre ces tumeurs, les lésions malignes secondaires non Rb comprennent aussi les cancers adultes comme celui du poumon, de la vessie, de la thyroïde et d'autres types de carcinome.⁶⁰

L'introduction de nouvelles techniques de radiation, comme la radiothérapie stéréotactique, l'IMRT, la brachythérapie avec plaque locale et la radiothérapie à faisceau de proton, peut limiter l'exposition à la radiation aux tissus immédiats et aider à réduire le risque de lésions malignes secondaires ou d'autres effets éventuels induits par la radiation.^{119,120,150,151}

La surveillance active des lésions malignes secondaires non Rb pendant toute la vie n'est cependant ni pratique ni possible pour plusieurs raisons :

- la fréquence de la surveillance effective pour obtenir un « diagnostic précoce » devrait être d'au moins 4 fois par année;
- le corps entier devrait être soumis à l'imagerie pour avoir une surveillance efficace;
- la tomographie par ordinateur augmente de façon significative les risques de la radiation,⁸⁸ de sorte qu'elle est contre-indiquée pour la surveillance, surtout chez les personnes qui ont des mutations *RBI* dans le sang; et il n'y a pas de modalités d'imagerie pour la tomographie par ordinateur de tout le corps;
- la scintigraphie osseuse et au gallium comportent aussi l'exposition de tout le corps à la radiation;
- l'utilité de l'échographie pour la surveillance est limitée et l'imagerie de tout le corps est impossible; et
- l'IRM de tout le corps n'est accessible que dans quelques institutions.⁸⁹

Actuellement, le compromis pratique est d'enseigner « une plus grande sensibilisation au cancer » aux parents et aux enfants qui grandissent. Ainsi, on les encourage à tenir une liste des symptômes et signes suspects et on leur apprend à réagir rapidement et efficacement. Plus précoce est le diagnostic d'une lésion maligne secondaire non Rb, plus le traitement entraînera vraisemblablement une guérison et plus on réduira le coût des soins.

Le conseil à long terme des parents, des enfants qui grandissent et des survivants adultes du Rb comprend les conseils génétiques, la planification familiale et la discussion des

moyens de minimiser les possibilités d'effets indésirables des traitements et les risques de lésions malignes secondaires du Rb. Le conseil le plus efficace se fait par des séances face-à-face répétées à chaque visite à la clinique, ce qui donne aux parents, aux enfants plus vieux et aux adultes l'occasion de poser des questions et demander des éclaircissements. La croissance et le cheminement des enfants vers la maturité feront aussi progressivement l'objet d'échanges et d'éducation sur la sensibilité au cancer au cours du suivi. Des exemples concrets servent à illustrer les sujets de discussion. Le but est d'assurer que cette information soit intégrée pour la vie dans le style de vie des personnes qui ont des mutations de la lignée germinale *RBI*.

Les effets secondaires à long terme de la radiation

Alors que la radiation augmente le risque de cancers secondaires autres que le Rb chez les personnes qui ont une mutation *RBI* de la lignée germinale, décrite ci-dessus,^{61,79} les patients devraient être avisés des autres effets à long terme de la radiation, notamment :

- Les difformités esthétiques de la croissance – Elles peuvent demander une chirurgie reconstructive cranio-faciale lorsque le patient a atteint sa pleine croissance. Ces difformités sont moins communes grâce aux techniques modernes de radiation.¹²¹
- Les cataractes et la kératopathie – On peut enlever la première et remédier à la seconde.
- Les effets tardifs sur le système endocrinien, dus à la possibilité d'exposition de la glande hypophysaire – Bien qu'il soit faible grâce aux techniques modernes de radiothérapie, le risque peut toujours entraîner une déficience de croissance de l'hormone, l'hypothyroïdisme et la possibilité de problèmes de fertilité. En conséquence, il faudrait surveiller la fonction endocrinienne des patients qui ont reçu une radiothérapie aux cliniques d'oncologie et d'endocrinologie.

La thérapie avec plaque radioactive pour traiter les petites tumeurs locales ne comporte pas de risque d'induire les cancers secondaires non Rb ni les difformités esthétiques de croissance.

La survie

Certains survivants sont grandement affectés par leur expérience du cancer, alors que d'autres n'en ressentent que peu, ou pas, d'effet sur leur vie quotidienne. Les secteurs qui peuvent être affectés vont de la santé et de la provision des soins de santé aux opportunités d'information, d'emploi et de relations personnelles.

Bien que peu de recherches aient été entreprises dans ce domaine, certains avancent que les survivants du cancer ont plus de difficultés en matière d'emploi, de mariage et de relations, d'éducation et d'accès à l'assurance, en outre des problèmes de qualité de vie liés à la déficience visuelle que nous connaissons chez les survivants du Rb.¹²⁸ On suggère donc que tout programme de suivi à long terme comprenne l'accès à une équipe de soins multidisciplinaires qui leur

offrira non seulement des soins médicaux et infirmiers, mais aussi de l'aide psychologique et sociale (voir le chapitre intitulé « Les soins psychosociaux et l'accès aux services »).

LE SUIVI—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons que tous les survivants du Rb reçoivent des soins individualisés : suivi et surveillance à long terme, conseil et interventions, et traitement des effets tardifs, administrés par une équipe multidisciplinaire [*Consensus*].

Le suivi en ophtalmologie

2. Nous recommandons de poursuivre les ESAG après le traitement des enfants à risque de développer de nouvelles tumeurs Rb aussi souvent qu'aux 3 semaines, ou à des intervalles plus long si l'activité de la tumeur diminue, jusqu'à ce que le risque de nouvelles tumeurs et de récurrences soit faible et que l'enfant puisse coopérer à la clinique (vers l'âge de 3 ans). La fréquence des examens sera maximale s'il s'avère que l'enfant a une mutation *RBI* de la lignée germinale [*Niveau 2*]^{54,56,130}
3. Nous recommandons de continuer les visites à la clinique après les ESAG pour poursuivre les examens de la rétine à tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 9 ans, puis annuellement jusqu'à 15 ans et à tous les 2 ou 3 ans pour le reste de la vie, comme l'illustre la Figure 6 [*Consensus*].
4. Nous recommandons de ne pas imposer d'ESAG ni de surveillance intense aux enfants dont l'analyse sanguine démontre qu'ils ne portent pas d'allèle mutant *RBI* de leur famille [*Consensus*].
5. Nous recommandons l'examen de la cavité orbitaire énucléée pour l'infection, le rajustement de la prothèse et l'exposition ou l'extrusion de l'implant à tous les ESAG et à toutes les visites à la clinique [*Consensus*].
6. Nous recommandons de prescrire et de surveiller l'utilisation de lunettes de protection des yeux pour les enfants qui ne fonctionnent que d'un œil [*Consensus*].
7. Nous recommandons que les survivants du Rb d'âge scolaire ayant un champ visuel réduit ou une acuité de moins de 6/12 subissent une évaluation visuelle et soient dirigés vers l'Institut national canadien des aveugles (INCA) ou encore vers un organisme de réhabilitation en basse vision agréé par le gouvernement du Québec, pour plus d'assistance au besoin [*Consensus*].

Le suivi en oncologie

8. Nous recommandons que les survivants du Rb qui sont traités par chimiothérapie ou radiothérapie par faisceau externe (radiothérapie) soient suivis en oncologie à des intervalles de 3 à 6 mois pendant 5 ans après la thérapie, puis à tous les 1 ou 2 ans jusqu'à 18 ans et, ensuite, à tous les 2 ans pour toute la vie, dans un service d'oncologie pour adultes [*Consensus*].
9. Nous recommandons que les personnes qui ont une mutation *RBI* de la lignée germinale ou celles qui ont survécu à un Rb sans atteinte de la lignée germinale mais qui ont été traitées par chimiothérapie ou radiothérapie

soient vues en clinique d'oncologie pour conseil génétique au sujet du risque de cancer secondaire non Rb, et cela annuellement jusqu'à 18 ans puis à tous les 2 ans le reste de leur vie dans un service d'oncologie pour adulte [*Consensus*].

10. Nous recommandons que l'IRM remplace si possible la tomодensitométrie chez les patients qui ont des mutations *RBI* de la lignée germinale, puisque le diagnostic par radiation peut accroître le risque déjà significatif de malignités secondaires non Rb [*Niveau 2*].⁸⁸
11. Lorsque les données cliniques ou pathologiques indiquent un risque de Rb extraoculaire (classification TNM), nous recommandons la ponction médullaire osseuse et (ou) la ponction lombaire à tous les 3 mois pendant 3 ans après la dernière chimiothérapie [*Niveau 2*].
12. Nous recommandons que les personnes à risque de métastases systémiques selon l'examen pathologique de l'œil énucléé soient surveillées pendant 5 ans avec des ponctions médullaires osseuses périodiques, l'IRM de la tête et des orbites et l'IRM de tout le corps, selon la disponibilité [*Consensus*].
13. Nous recommandons que les patients à risque de métastases dans le SNC soient examinés aux 3 à 8 mois pendant 5 ans, avec ponctions lombaires, IRM de la tête, des orbites, de la colonne vertébrale et de tout le corps,⁸⁹ si possible, puis qu'il soient suivis le reste de la vie dans le cadre d'un autre programme qui pourrait être accessible localement [*Consensus*].
14. Nous ne recommandons pas le suivi en oncologie pour les enfants qui ont un Rb unilatéral et sont traités uniquement par énucléation, et dont l'examen sanguin est négatif pour ce qui est des mutations *RBI* découvertes dans leur tumeur, puisque leur risque de cancer secondaire non Rb est près de celui de la population normale [*Consensus*].
15. Nous ne recommandons pas de reprendre l'IRM de la tête et des orbites comme moyen de dépistage chez les enfants qui ont une mutation *RBI* de la lignée germinale, puisque cela n'est pas pratiqué aujourd'hui au Canada [*Consensus*].

LES SOINS PSYCHOSOCIAUX ET L'ACCÈS AUX SERVICES

Introduction

Le rétinoblastome (Rb) survient dans l'enfance ou très tôt dans la vie et pose des défis psychosociaux aux familles et aux patients. Au diagnostic, le fardeau est celui des parents et des membres de la famille. Les enfants en sont directement affectés dans leur transition vers l'adolescence et l'état adulte, alors que la maladie et le traitement affectent leur choix de vie.¹⁵²⁻¹⁵⁷

Les soutiens psychologique et financier des familles touchées par le Rb sont importants au moment du diagnostic, pendant le traitement initial et durant tout le suivi. Certains enfants et certaines familles ont besoin de soutien continu

pendant les années scolaires. Les enfants qui ont des mutations de gènes héréditaires ont aussi besoin de soutien en matière de conseils génétiques quand ils passent à la vie adulte. Le présent chapitre présente donc une vue générale des problèmes psychosociaux qui peuvent survenir chez les patients du Rb et leurs familles. Les recommandations par consensus quant au soutien psychosocial pertinent résultent de la recherche et des meilleures pratiques cliniques courantes.

Les impacts psychosociaux du cancer pédiatrique

Les familles qui sont affectées par un cancer pédiatrique vivent une large gamme d'émotions qui commencent au premier diagnostic, se poursuivent pendant la durée du traitement et persistent souvent au cours du suivi à long terme. L'incertitude, source clé d'anxiété chez beaucoup de parents,¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ persiste longtemps après le traitement et la guérison de l'enfant.^{157,161} La chimiothérapie et la radiothérapie sont des activités fort stressantes, chacune comportant des risques en contrebalance des bienfaits possibles du traitement (voir le chapitre intitulé « Le suivi »). La possibilité de récurrence de la tumeur pendant le traitement et le suivi immédiat soulèvent la possibilité de complexifications et de modifications du plan de traitement, exigeant le consentement des parents. Pour plusieurs familles, le traitement dépend du déplacement vers une autre ville et la séparation d'un précieux réseau de soutien social. Le déplacement peut imposer des changements en matière d'emploi à au moins un des parents et un lourd fardeau financier à la famille.¹⁶²⁻¹⁶⁴

La majorité de la recherche psychosociale sur le cancer pédiatrique porte sur la leucémie infantile. Les résultats indiquent que les programmes de soutien immédiat influent positivement sur le bien-être à long terme de l'enfant. Les interventions structurées réduisent l'anxiété des parents et améliorent leurs décisions et leur acceptation du traitement.^{158,165,166} Plusieurs parents considèrent l'accès à l'information sur la maladie et le traitement afférent comme étant la clé d'un réel soutien.^{167,168} Les équipes de soins interdisciplinaires offrent un moyen efficace de satisfaire aux besoins d'information et d'aide psychosociale des familles touchées par le cancer pédiatrique.¹⁶⁹

L'expérience du rétinoblastome

Le diagnostic du Rb occasionne chez les parents une détresse émotive à court terme et des préoccupations à long terme face à l'évolution de l'enfant vers l'adolescence et l'âge adulte. Les réactions émotives des parents, des patients et des autres membres de la famille touchant le diagnostic, le traitement, le suivi immédiat et, à long terme, l'éventuelle qualité de vie, tout cela est étudié.^{157,170,171} Beaucoup de parents vivent des niveaux de stress et de perturbation sociale semblables à ceux de parents d'enfants qui ont une déficience physique ou psychologique.¹⁷²⁻¹⁷⁶

Des parents touchés par le Rb ont dit avoir été pris de panique quand il ont pris conscience que quelque chose n'allait vraiment pas dans l'œil ou les yeux de leur enfant. Le stress

atteint son plus haut niveau dans les 2 premiers mois suivant le diagnostic du cancer.¹⁷⁷ On fait souvent état de choc, de colère, de tristesse et d'incrédulité lors du diagnostic.¹⁷⁰ Le traitement immédiat est souvent lent, engendrant un stress chronique, l'insomnie ainsi que l'inquiétude et l'anxiété face aux décisions à prendre pour le traitement et à la menace de récurrence. Plusieurs parents se disent préoccupés par le bien-être de leur enfant et inquiets du rôle qu'ils devront assumer en tant que parents et soignants.^{157,170,171,178,179}

Après le traitement, l'anxiété et la confusion se tournent vers le développement du Rb et ce qu'auraient pu faire les parents pour prévenir la maladie. L'enfant qui grandit prend conscience de sa perte ou sa déficience visuelle.^{170,180} Il se concentre sur la perte de son œil, la prothèse oculaire et la modification de son visage causée par le traitement radiothérapeutique.¹⁷⁰ La prothèse oculaire ou l'asymétrie de la figure font souvent l'objet de taquineries ou de brimades.^{170,180} Les parents d'enfants d'âge scolaire atteints de Rb se disent souvent inquiets du processus d'intégration et du besoin de soutien en classe.^{157,170} La phobie qui en résulte médicalement peut se manifester pendant ou après le traitement.^{157,170}

Une fois adultes, les survivants du Rb doivent relever des défis nouveaux et différents. On a associé le Rb à des niveaux inférieurs de résultats scolaires, d'intégration sociale, d'emploi et de revenu.^{157,161,181} Alors que les jeunes adultes songent naturellement à avoir des enfants, comprendre la communication du risque à l'éventuelle progéniture devient un problème tout particulier quand on prend conscience que le Rb est transmissible.¹⁸² L'accès au conseil génétique est critique à cette période.

L'accès aux soins

La disponibilité et l'accessibilité d'un soutien psychosocial pertinent viennent compléter le traitement et les examens médicaux en cours. Le soutien à l'école, le conseil génétique, la réadaptation visuelle, le soutien financier, les soins palliatifs et le soutien en cas de deuil (décrits ci-dessous) forment une vaste gamme de soutiens, mais il arrive souvent que ceux-ci ne soient pas accessibles aux familles qui en ont besoin.

Une récente revue effectuée au Royaume-Uni indique que >90 % des centres de traitement du cancer pédiatrique embauchent des travailleurs sociaux, des spécialistes du développement de l'enfant et du jeu, des conseillers génétiques et du personnel infirmier en oncologie.¹⁶⁹ Les relations patient-personnel varient considérablement entre les institutions et la relation la plus importante est celle du conseil et du soutien psychologique. Le manque de personnel en conseil a été comblé par des équipes de traitement interdisciplinaires, qui se recoupent considérablement dans leurs rôles pour fournir des soins individuels et familiaux. Il arrive souvent que, dans ce partage des soins, des professionnels externes fournissent des soins aux familles touchées par le Rb.¹⁶⁹ Les psychologues des cliniques font rarement partie des équipes de traitement du cancer pédiatrique.^{169,183}

Les composantes des soins psychosociaux

Le soutien au patient et à la famille – Modèle de soins centré sur la famille

L'approche des soins de santé centrés sur la famille reconnaît le rôle vital que jouent les familles pour le bien-être de l'enfant. Ce modèle de soins favorise l'efficacité de la prise de décision parentale tout en respectant les valeurs culturelles et les croyances de la famille. Il encourage les mères et les pères à partager leur temps et à participer activement aux soins pendant l'hospitalisation de leur enfant. La centralisation des soins sur la famille dépend d'une estimation globale comprenant la langue et le mode de communication, les problèmes familiaux et sociaux, les facteurs de stress psychologique, les croyances et les pratiques en matière de santé.¹⁸⁴ Les soins les meilleurs sont assurés par des équipes interdisciplinaires.¹⁸⁵ Le caractère attentif et interactif des soins au stade du diagnostic a une importance toute particulière pour les parents touchés par le Rb. Si l'on minimise les raisons des parents de chercher une attention médicale et (ou) qu'on n'en tient pas compte, il est beaucoup plus probable qu'ils n'adhèrent pas au traitement. Cela peut affecter négativement le bien-être de l'enfant à long terme.¹⁷⁰

L'évaluation psychosociale structurée et les soins pendant le traitement

La présentation du Rb à la naissance et durant la petite enfance expose l'enfant et la famille à d'importantes perturbations sociales et à de grands stress psychologiques. Les parents touchés par le Rb bénéficient grandement du soutien psychosocial prodigué au moment du diagnostic, pendant et après le traitement. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque ce soutien est intégré au traitement médical.¹⁷⁰

La prestation des services de soutien psychosociaux est une composante nettement établie dans les centres de traitement du cancer pédiatrique mentionnés au R.-U. Toutefois, un examen de ce système permet de documenter quelques normes officielles de pratique et de procédures.¹⁶⁹ On peut considérer que l'esprit d'équipe avec le chevauchement des rôles de soutien des professionnels de la santé est « la meilleure pratique », mais celle-ci manque souvent de documentation officielle et son degré d'application varie. Par exemple, >75 % des centres de traitement étudiés dépendent d'évaluations psychosociales informelles dès l'accueil. Pour la plupart, les centres se tournent vers l'évaluation officielle uniquement si le besoin est dûment identifié; et le travail est alors effectué par des travailleurs sociaux. Les programmes de soutien existants se concentrent typiquement sur les patients et les parents. Peu de ressources sont disponibles pour la fratrie et les autres membres de la famille.¹⁶⁹

Le spécialiste des services éducatifs

Les spécialistes des services éducatifs (*Child Life Specialists*) sont des experts du développement de l'enfant, qui encouragent l'adaptation efficace à la vie par le jeu, la

préparation, l'éducation et diverses activités d'expression personnelle. Ils apportent un soutien émotionnel aux familles et aux enfants qui doivent faire face aux défis de l'hospitalisation. L'Académie américaine de pédiatrie affirme que la vie infantile est une composante essentielle de la qualité des soins pédiatriques,¹⁸⁶ et la plupart des institutions qui offrent des traitements pour le cancer pédiatrique comptent des spécialistes des services éducatifs dans leur équipe multidisciplinaire.

Les interventions dans la vie infantile se concentrent souvent sur le jeu et les activités d'expression personnelle pour aider l'enfant à reconnaître et à comprendre les émotions diverses qu'il vit pendant le traitement.¹⁸⁵ En travaillant directement avec l'enfant atteint de Rb, ce spécialiste peut procurer un soutien concentré sur la préparation aux procédures médicales, aidant ainsi l'enfant à adhérer davantage au traitement tout en réduisant son anxiété et son inconfort.

Les moyens de communication

Les parents et les familles apprécient beaucoup l'efficacité de la communication parent-médecin, qui réduit grandement leur stress.¹⁸⁷ Pour la plupart, les parents touchés par le Rb s'adressent directement à l'ophtalmologiste traitant, mais reconnaissent les limites de la disponibilité du médecin et se tournent la plupart du temps vers le personnel infirmier et les travailleurs sociaux pour obtenir de l'information et des explications.¹⁸⁸ Les parents ont souvent besoin de revoir en détail le diagnostic et le traitement de leur enfant pour mieux comprendre le Rb et les résultats possibles.¹⁸⁵ Ce niveau de compréhension constitue une part importante du consentement éclairé.⁹¹

Normalement, c'est la documentation écrite qui répond le mieux aux besoins d'information des parents touchés par le Rb. L'information doit cependant être exacte et rédigée de façon à correspondre au niveau d'éducation des parents. L'étude du R.-U. indique que la disponibilité et le format de l'information varient entre les centres de traitement. La réaction des parents a permis à 60 % des centres d'améliorer le contenu et la qualité de l'information et 75 % ont eu recours à la traduction et à l'interprétation.¹⁶⁹

Le réseau Internet a amélioré de façon spectaculaire l'accès à l'information. Beaucoup de familles utilisent grandement les ressources en ligne. Elles trouvent les centres de traitement, explorent les traitements de pointe et expérimentaux et trouvent des ressources et du soutien dans la collectivité. La majorité des parents estiment que les ressources en ligne sont utiles mais moins fiables; ils leur préfèrent la documentation imprimé. Des réseaux sociaux, souvent officieux, entre les parents et les familles touchées par le Rb se forment et se maintiennent par le truchement des courriels et des outils de communication de la toile (*web*). Ces relations sont une source importante d'information et de soutien.^{185,188}

Une recherche récente sur le Rb a fait voir un lot de facteurs de risque parentaux qui influent sur la compréhension de l'information médicale complexe, qui peut à son tour influencer sur le processus du consentement éclairé.⁹¹ La

connaissance de la langue parlée affecte de façon significative la compréhension parentale du traitement et des risques du Rb. La connaissance du langage du médecin peut aussi influencer sur l'efficacité de la communication avec les parents. Ces constatations soulignent l'importance de la disponibilité de services de traduction verbale lorsque la communication parent-médecin implique le consentement éclairé. En outre, les jeunes parents sont davantage à risque de ne pas comprendre entièrement la complexité du traitement, même s'ils ont un niveau de formation plus élevé. La présentation d'un tableau chronologique du traitement permet aux parents qui ont une formation secondaire ou moindre de comprendre rapidement et exactement la complexité et le risque du traitement, ce qui peut compenser l'inconvénient d'une formation moins avancée. C'est au moment du diagnostic que les parents risquent le plus de mal comprendre le traitement et ses risques, au moment où on leur demande un consentement entièrement éclairé. Il importe de porter davantage attention à ce moment critique et s'assurer que les parents reçoivent des réponses satisfaisantes à toutes les questions pour étayer entièrement un consentement éclairé.

Les groupes de soutien

Les groupes de soutien en oncologie varient selon leur structure, leur objet et leur concentration. Leur disponibilité dépend de la population de patients et de la qualification des dirigeants. Les groupes de soutien pour parents sont les plus nombreux, mais des groupes de soutien spécialisé se sont formés pour répondre aux préoccupations et aux besoins particuliers. Plusieurs organisations locales et nationales procurent du financement, de l'encadrement et du leadership à ces groupes.¹⁸⁹ Au R.-U., les travailleurs sociaux et le personnel infirmier procurent le leadership sur place à la plupart des groupes. Les familles sont aussi confiées à des organisations bénévoles sectorielles. La barrière à la participation comprend la disponibilité du groupe, les contraintes de temps des parents, le manque de garderies disponibles et abordables, la distance et les problèmes de transport ainsi que la gêne d'exprimer ses sentiments personnels devant un groupe.¹⁸⁵

Au Canada, la dispersion géographique des familles réduit la disponibilité des groupes de soutien. Les travailleurs sociaux dirigent des groupes de soutien dans les centres de traitement du Rb avec une grande population de patients. Quand cela est possible, on oriente les parents vers les clubs philanthropiques qui offrent des groupes de soutien. Les journées ou fins de semaine Parents-familles offrent un excellent moyen de réunir les personnes et les familles dans le but de leur procurer soutien et éducation, souvent avec une composante récréative. Ces activités de soutien sont souvent parrainées par des organisations affiliées au centre de traitement ou par des groupes particuliers pour les enfants atteints de cancer.¹⁸⁵ La Société canadienne du rétinoblastome (<http://www.rbsociety.ca/>) procure cette importante ressource de formation et de soutien aux familles touchées par le Rb.

Le soutien psychosocial à long terme

Les progrès de la médecine moderne ont amélioré le taux de survie des enfants atteints de cancer. La hausse de la survie signifie souvent que le traitement des cancers infantiles ressemble beaucoup à celui des maladies chroniques, quoique avec un avenir moins certain.¹⁸⁵ La moitié des centres de traitement en oncologie pédiatrique du R.-U. fournissent un soutien psychosocial continu aux survivants et à leurs familles, ordinairement par le biais d'un oncologue consultant. Le soutien varie entre la politique de la porte ouverte et l'examen clinique régulier. Les politiques et procédures officielles sont rares.¹⁶⁹ Au Canada, les centres tertiaires de traitement offrent le même modèle de soutien. Les oncologues et leur équipe sont souvent, et officieusement, le point de contact d'un soutien à long terme. Les conseillers génétiques offrent aussi du soutien à long terme aux familles affectées par un Rb transmissible.

La survie

La rééducation des survivants du Rb concernant leur diagnostic et leur traitement à mesure qu'ils vieillissent est extrêmement importante. La facilité d'accès et l'ouverture de la communication avec un expert médical sont indispensables. Les jeunes adultes atteints de Rb s'interrogent souvent sur les effets tardifs du traitement, le risque de lésions malignes secondaires non Rb et le risque pour les enfants à venir.¹⁸⁵ Ils peuvent se trouver devant le défi de divulguer à leur éventuel partenaire, époux ou épouse le risque que leur maladie présente pour les enfants à venir. La divulgation médicale peut aussi affecter les possibilités d'assurance ou les primes.^{185,190} Toutefois, la loi américaine sur le caractère non discriminatoire de l'information génétique (*Genetic Information Nondiscrimination Act – GINA*)² que le sénat des États-Unis a adoptée en mai 2008 pourrait inspirer l'adoption d'une loi similaire au Canada.

Le soutien à la transition vers l'école

L'école peut fournir des assistants éducateurs et (ou) des enseignants spécialisés en déficience visuelle. La communication efficace avec le personnel est importante lorsque les enfants atteints de Rb entreprennent leur transition vers l'école. Les interventions devraient se concentrer sur l'identification du soutien nécessaire en classe et l'éducation du personnel scolaire (et des camarades de classe au besoin) sur l'état de la vision, la prothèse oculaire, les conseils pour les sports de contact et le port de lunettes de protection oculaire contre les blessures accidentelles du bon œil. L'information écrite serait la meilleure façon de faire pour les écoles et les enseignants.^{152,155,156,172} Au R.-U., une majorité de centres de traitement (75 %) ont des procédures écrites pour le soutien à la transition vers l'école. Toutefois, moins de la moitié des procédures ont été formulées officiellement. Plus de 90 % des centres désignent du personnel infirmier pédiatrique, des travailleurs sociaux et (ou) des spécialistes du jeu pour offrir des services d'aide aux familles touchées par le Rb : visites à la maison ou soutien par téléphone.¹⁶⁹

Au Canada, le soutien à la transition est fourni par divers hôpitaux locaux et régionaux, des clubs philanthropiques et des programmes avec financement public. Les équipes du Rb peuvent aussi orienter les familles vers les programmes appropriés de ressources visuelles de l'Institut national canadien des aveugles (INCA), les services de réhabilitation visuelle offerts par les agences ou les clubs philanthropiques et les programmes d'aide des gouvernements provinciaux.

L'examen et le conseil génétiques

Le conseil génétique peut aider au développement du consentement éclairé¹⁹¹ et augmenter la probabilité d'adhésion d'une personne aux groupes de soutien disponibles.¹⁹² La disponibilité du conseil génétique est fort pertinente pour les enfants atteints du Rb et leurs familles au moment du diagnostic et encore quand ils atteignent l'âge adulte. Lors du diagnostic, le dépistage génétique permettra de déterminer dans quelle mesure l'enfant et ses frères et sœurs sont affectés. L'examen et le conseil peuvent guider les décisions concernant le traitement en cours et aider les parents à faire des choix éclairés quant à l'avenir des enfants. Les jeunes adultes qui survivent au Rb bilatéral doivent considérer la possibilité que leurs propres enfants soient à risque du Rb. S'ils ont hérité du Rb et choisissent d'avoir des enfants, le conseil peut les informer sur les décisions concernant les soins prénataux et postnataux. Les options disponibles peuvent soulever des dilemmes éthiques et émotionnels chez certaines personnes. La meilleure façon d'aborder ces questions, c'est d'en parler avec un conseiller génétique (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »).

Le soutien financier

Les coûts non anticipés associés au traitement du Rb peuvent susciter d'importants stress pour les familles. Les frais de déplacement et d'hébergement près des centres de traitement causent des problèmes à plusieurs familles.¹⁶⁹ Au Canada, le soutien financier des frais reliés au traitement varie d'une province à l'autre. La plupart des familles ont accès à des programmes fondés sur les besoins couvrant au moins une partie des frais de déplacement et d'hébergement se rapportant à un centre régional de traitement. Certains programmes couvrent les frais directement, alors que d'autres remboursent les dépenses. Les travailleurs sociaux de l'équipe aident les familles à prendre contact avec les programmes et interviennent en leur nom au besoin. Les familles peuvent accéder à des organismes de service ou à des clubs philanthropiques offrant un soutien financier (ex., la Maison Ronald McDonald ou le Club Lions). Les programmes provinciaux procurent un soutien financier aux familles qui se qualifient pour des besoins spéciaux (ex., le Programme d'appareils et accessoires fonctionnels de l'Ontario (PAAF) et le Programme d'aide à l'égard d'enfants qui ont un handicap grave.^{193,194}

Les soins palliatifs

Les soins palliatifs efficaces doivent répondre aux besoins psychologiques de la famille, y compris le soutien aux frères

et sœurs, l'intervention à l'école, le soutien spirituel, les conseils sur l'anticipation des chagrins et le suivi lors d'un deuil.³⁵ Le manque d'accès constitue souvent un empêchement, car beaucoup de collectivités n'offrent pas de soins palliatifs spécialisés aux enfants. Les problèmes reliés au traitement peuvent aussi empêcher le recours approprié et opportun aux soins palliatifs. Les médecins et les parents peuvent trouver difficile de renoncer à d'autres traitements de guérison.¹⁹⁵ Les soins palliatifs collectifs sont rares parce que peu de médecins de première ligne ou de pratique générale et de pédiatres sur-spécialisés sont formés pour procurer des soins palliatifs aux enfants.³⁵ Les soins palliatifs à la maison demandent un personnel infirmier dans la localité pour agir comme aidant continu auprès de l'enfant et de la famille. Le modèle de soins s'étend souvent au soutien en cas de deuil.¹⁹⁶

Le soutien lors d'un deuil

Le soutien aux personnes endeuillées apporte de l'aide souple et fondée sur les besoins ainsi que de l'information aux familles à la suite du décès de leur enfant.¹⁸⁵ Les services de conseil et de soutien auprès des pairs sont généralement accessibles dans la collectivité. Les parents, frères et sœurs et autres membres de la famille peuvent avoir accès à des livres, des bandes vidéos et des sites Internet qui traitent du soutien matériel. Le contact du médecin avec les parents immédiatement après le décès de l'enfant est particulièrement important. Les familles ont particulièrement besoin d'être rassurées qu'on a fait tout ce qui était possible pour leur enfant.¹⁹⁷

LES SOINS PSYCHOSOCIAUX ET L'ACCÈS AUX SERVICES—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons que le soutien psychosocial continu et l'accès opportun et égal aux soins soient considérés importants pour tous les enfants atteints de Rb et leurs parents [*Consensus*].
2. Nous recommandons que les familles touchées par le Rb accèdent facilement et de façon équitable aux services suivants [*Consensus*] :
 - Un travailleur social ou psychologue clinique avec expertise du Rb ou du cancer infantile, à partir du diagnostic et par la suite;
 - Des évaluations psychosociales structurées lors du diagnostic et aux étapes principales du traitement;
 - Un spécialiste des services éducatifs pendant le traitement actif;
 - De l'information exacte, compréhensible et pertinente en divers formats;
 - Des rencontres d'information sur les risques et le consentement éclairé selon des critères de langage, d'âge et d'éducation des parents;
 - Des services d'intervention de la part de professionnels ou d'agences communautaires pour aider les patients qui ont besoin de soutien additionnel pour accéder aux services appropriés;
 - Une source centralisée d'orientation des patients vers

- les hôpitaux ou les groupes de soutien communautaire;
- Un soutien psychosocial à long terme du diagnostic lors de la transition à l'âge adulte;
- Des examens génétiques de haut niveau dans des laboratoires certifiés et des conseils génétiques pour tous les membres de la famille affectée;
- Un soutien financier pour les dépenses encourues lors du traitement;
- Des services de réhabilitation visuelle;
- De l'aide pour déficience visuelle;
- Un service de prothèses oculaires;
- Des services de soins palliatifs pédiatriques et de soutien en cas de deuil.

LA SENSIBILISATION ET L'ÉDUCATION DU PUBLIC

Introduction

Une plus grande sensibilisation et une meilleure éducation au sujet du rétinoblastome (Rb) et de ses symptômes peuvent accélérer le diagnostic de la maladie et accroître ainsi la probabilité de guérison et d'amélioration de la vue des yeux affectés. Outre l'énoncé des lignes directrices, nous décrivons les ressources disponibles pour l'éducation du public en général et pour les professionnels de la santé, et nous signalons plusieurs campagnes réussies de sensibilisation du public. Nous terminons par des recommandations pour accroître la sensibilisation et l'éducation sur le Rb au Canada.

L'éducation des parents

Ce sont d'abord les parents, plutôt que les professionnels de la santé, qui aperçoivent les premiers signes du Rb. Une importante étude indique, en effet, que la vaste majorité des cas de Rb (80 %, 1 315 / 1 632) sont détectés par un membre de la famille ou un ami.¹³ Le délai entre l'observation du signe et la consultation du professionnel de la santé est en moyenne de 2,8 semaines (écart 1–88 semaines).¹²

Il est essentiel de renseigner les parents sur la leucocorie (reflet blanc de la pupille) et le Rb et de leur donner les moyens d'agir. Comme les parents ont plus de temps d'observer l'enfant, la façon la plus efficace d'accélérer la détection du Rb est de mettre l'accent sur l'éducation des parents plutôt que d'accroître le dépistage professionnel. L'éducation du public sur les signes et les symptômes du Rb donnera aux parents les moyens de persuader un professionnel de la santé de première ligne de confier le cas à un spécialiste.

Les ressources d'Internet

Beaucoup de parents cherchent sur Internet ce qu'est le reflet blanc de la pupille et se présentent chez le médecin de première ligne avec beaucoup de bonnes informations sur la leucocorie et ses causes les plus fréquentes. Les sites fiables (ex., ceux des principales associations de la santé pédiatrique et visuelle) pourraient accroître leur « popularité » en tant que moyens de recherche en inscrivant nettement « reflet blanc de la pupille » ou « pupille blanche » dans leur liste de

mots-clés. En outre, il faudrait toujours maintenir ces sites à jour et leur information exacte sur le Rb. Dans beaucoup de sites, l'information est absente ou erronée.

Les campagnes de sensibilisation du public

Les campagnes de sensibilisation et d'éducation du public sur les signes et les symptômes de la leucocorie semblent accroître la détection précoce du Rb et la présentation plus rapide de l'enfant au spécialiste. Les campagnes de sensibilisation dans les pays en voie de développement, où la majorité des cas de Rb sont présentés à un stade avancé, obtiennent un certain succès. Au Canada, bien que la présentation des cas se fasse généralement plus tôt que dans les pays en voie de développement, les campagnes de sensibilisation pourraient y réduire le nombre de cas avancés, entraîner une détection encore plus rapide et améliorer le résultat visuel.

Au Brésil, on a lancé, au mois de septembre 2002, une campagne nationale de diagnostic précoce du Rb.¹⁹⁸ L'annonce d'un service public soulignant la leucocorie comme symptôme de cancer (www.tucca.org.br) a été diffusée dans plusieurs postes de télévision partout au Brésil. On y a présenté un numéro de téléphone sans frais que le public pouvait composer pour se renseigner davantage. Outre la publicité télévisée, le matériel éducatif a été fourni au grand public, aux personnels des soins de première ligne et aux ophtalmologistes. Deux ans après, 20 cas de Rb avaient été diagnostiqués, résultant directement de la campagne.

De même, au Honduras, une campagne de sensibilisation au Rb a été lancée pour promouvoir le diagnostic précoce. L'information a été diffusée aux parents par le biais des cliniques sanitaires du gouvernement pendant les campagnes annuelles de vaccination lancées en 2003.¹⁹⁹ Le matériel de sensibilisation comprenait des affiches et des feuillets auxquels s'ajoutèrent des annonces à la radio et à la télévision au sujet du Rb. Dans les années qui suivirent, le pourcentage des patients qui se présentèrent à la clinique avec une maladie extraoculaire ne fut que de 35 %, comparativement à 75 % dans les 8 années qui avaient précédé le début de la campagne.¹⁹⁹

L'augmentation de la sensibilisation à la photoleucocorie

Au Canada, une campagne de sensibilisation du grand public pour informer les gens sur la photoleucocorie a d'abord été lancée par Maria Pezzente, mère d'un enfant atteint de Rb trilatéral. Sur le plan international, Maria s'est adressée aux fabricants de caméras et aux compagnies de développement des photos pour aider à faire connaître la leucocorie en tant que signe du Rb. Par une simple lettre et des photographies faisant voir la leucocorie de son enfant, elle a invité la population à chercher des soins lorsque les photos des enfants font voir la photoleucocorie. Le projet se tourne maintenant vers la production de manuels de caméra qui comprendront l'information sur la leucocorie et vers des services de développement de photos qui publieront des exemples de photoleucocorie pour éduquer la clientèle.

La formation des médecins

Lorsque les parents remarquent des signes potentiels du Rb, les praticiens de la santé doivent être en mesure de réagir par une orientation rapide du patient. Au Royaume-Uni (R.-U.), la majorité des patients consultent >2 professionnels de première ligne avant d'obtenir un rendez-vous chez un ophtalmologiste.¹² Cela laisse entendre que beaucoup de professionnels de première ligne ne sont peut-être pas informés des signes du Rb (voir le chapitre intitulé « L'orientation et le diagnostic »). Bien que nous ne disposions pas de données semblables au Canada, des données anecdotiques indiquent que, dans beaucoup de cas, l'orientation du patient atteint de Rb vers un spécialiste est également retardée, apparemment à cause d'un manque de sensibilisation des médecins au Rb.

Pour augmenter la sensibilisation aux signes du Rb chez les professionnels de la santé du R.-U., le *Childhood Eye Cancer Trust (CHECT)* a mené en 2003–2004 une campagne d'information, qu'il a appelée « See Red » (voyez rouge), auprès des cabinets de médecine générale et de pédiatrie (<http://www.checht.org.uk/page.php?id=32&aid=33&s=6>). Une simple affiche, décrivant la bonne méthode et le bon moment d'administrer l'examen du reflet rouge (voir le chapitre intitulé « Le dépistage », Tableau 2), a été distribuée aux professionnels de la santé partout au R.-U. Cela a été suivi en 2005 d'un pamphlet éducatif sur le Rb, qui a été adressé à plus de 3 600 départements d'ophtalmologie et directions de clinique.

LA SENSIBILISATION ET L'ÉDUCATION DU PUBLIC—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons que l'information sur le Rb soit incluse dans les dossiers publics des soins de santé émis pour les nouveaux parents [*Consensus*].
2. Nous recommandons que les principales associations pédiatriques et d'examen de la vue présentent de l'information sur les signes et les symptômes du Rb dans leur matériel d'information public, imprimé et en ligne. [*Consensus*].
3. Nous recommandons que l'information sur la bonne technique de pratique du test du reflet rouge soit diffusée à toute personne qui est chargée d'effectuer le dépistage (pédiatre, personnel infirmier, médecin de famille) (voir le chapitre intitulé « Le dépistage » [*Consensus*]).
4. Nous recommandons que l'information sur les signes et symptômes du Rb soit diffusée aux professionnels de la santé du Canada qui reçoivent les jeunes enfants et les femmes enceintes à leurs cliniques [*Consensus*].
5. Nous recommandons que le Rb soit compris dans les programmes d'enseignement des soins de santé [*Consensus*].

LES RÉFÉRENCES

Voir les références à la page S39.

GLOSSAIRE

- Acide désoxyribonucléique (ADN) :** Acide nucléique contenant les instructions génétiques servant au développement et au fonctionnement de tout organisme vivant et connu. L'ADN entrepose l'information génétique.
- Acide ribonucléique (ARN) :** Longue chaîne de nucléotides dans les cellules. L'ARN transmet l'information génétique de l'ADN aux protéines et contrôle certains processus chimiques de la cellule.
- ACP multiplexe quantitative :** Méthode d'exécution simultanée de multiples jeux de réactions en chaîne par polymérase sur plusieurs pièces d'ADN.
- Acuité visuelle :** Acuité et précision de la vue.
- Allèle :** Une des deux variations d'un même gène sur une des paires de chromosomes. Chaque parent transmet un allèle à son enfant.
- Allèle mutant *RB1* nul :** Gène *RB1* qui ne produit pas de protéine Rb détectable.
- Amblyopie :** Dysfonctionnement du processus d'information visuelle qui entraîne une déficience visuelle non corrigible avec des lunettes. Appelée communément « œil paresseux », l'amblyopie est souvent causée par un malalignement des yeux.
- Amplification en chaîne par polymérase (PCR) :** Technique utilisée pour augmenter le nombre de copies d'un fragment spécifique de l'ADN.
- Analyse cryogénétique :** Étude de l'apparence des chromosomes à l'aide d'un microscope.
- Angiographie à la fluorescéine :** Visualisation des vaisseaux sanguins avec injection intraveineuse d'un colorant fluorescent.
- Antécédents parentaux :** La parenté précédant la personne concernée, i.e. parents, grands-parents, tantes et oncles, etc.
- ARN-m / ARN messenger :** Acide ribonucléique qui transmet l'information à l'ADN.
- Autologue :** Se rapportant à la même personne.
- Binoculaire :** Qui utilise ou touche les deux yeux.
- Brachythérapie :** Forme de traitement radiologique où la plaque qui émet la radiation est implantée dans l'orbite tout près de la tumeur ciblée.
- Cancers primitifs secondaires :** Cancers associés au rétinoblastome et provenant d'une mutation du gène *RB1*.
- Caryotype :** Photographie prise au microscope des chromosomes d'une personne, relevant le numéro, la taille et la forme de chaque type de chromosome pour identifier les anomalies chromosomiques.
- Cataracte :** Lésion opaque ou opacification qui se développe sur le cristallin.
- Cataracte congénitale :** Cataracte présente à la naissance.
- Cellulite orbitaire :** Œdème de l'orbite.
- Charte d'acuité « E » :** Outil d'évaluation visuelle servant à mesurer la vision stéréoscopique ou la perception en profondeur.
- Charte de Allen :** Outil d'évaluation servant à mesurer l'acuité visuelle.
- Chimiothérapie :** Traitement médical impliquant une injection intraveineuse de médicaments qui tuent activement les cellules qui se divisent.
- Chimiothérapie prophylactique :** Chimiothérapie.
- Choroïde :** Couche de tissu vascularisé de l'œil, située entre la rétine et la sclère.
- Chromosome :** Faisceau d'ADN. Normalement, une personne a 46 chromosomes : 22 paires de chromosomes et deux chromosomes sexuels non appariés.
- Colobome :** Absence d'une portion d'une structure de l'œil.
- Consentement éclairé :** Situation dans laquelle, après avoir d'abord été informé du besoin, du processus, des avantages et des risques, une personne accepte volontiers de participer à une activité particulière, ou le permet à son enfant.
- Consultation génétique :** Procédé éducatif pour les personnes et les familles atteintes ou à risque de maladie héréditaire. Le conseiller génétique est un professionnel médical qualifié, qui fournit de l'information sur les implications à vie d'une mutation génétique, le risque que courent les autres membres de la famille, le dépistage de la maladie et les options de planification pour la famille.
- Cryoconservation :** Conservation du matériel biologique par congélation.
- Cryothérapie :** Traitement médical à l'aide d'une sonde de congélation pour envelopper la tumeur de glace; le dégel de chaque application congelée entraîne la destruction des cellules tumorales.
- Délétion du chromosome 13 :** Perte d'ADN du chromosome 13, où se situe le gène *RB1*. Il peut y avoir délétion entière ou partielle du chromosome 13, ainsi que d'une partie des chromosomes voisins.
- Dépistage conventionnel du rétinoblastome :** Examen oculaire répété, comprenant l'examen sous anesthésie générale (ESAG) de l'enfant soupçonné d'être à risque de rétinoblastome.
- Descendance :** Enfants et petits-enfants d'une personne.
- Diagnostic de rétinoblastome prénatal :** Identification du rétinoblastome avant la naissance, par ultrason obstétrique.
- Dioptrie :** Unité de mesure de la puissance optique d'une lentille ou d'un miroir convexe.
- Dosage :** Procédure servant à mesurer la propriété ou la concentration d'une substance particulière ou chimique.
- Endocardite :** Inflammation de l'endocarde.
- Énophthalmie :** Position reculée du globe oculaire dans l'orbite.
- Ésotropie :** Forme de strabisme où les yeux convergent en dedans (nasal).
- Examen clinique :** Inspection médicale d'un patient.
- Examen sous anesthésie générale (ESAG) :** Procédure clinique servant à identifier les tumeurs oculaires d'une personne atteinte, ou à risque, de rétinoblastome.

Exon : Séquence ADN de codification de la protéine d'un gène.

Exotropie : Forme de strabisme où les yeux divergent.

Famille élargie : Grands-parents, tantes, oncles et cousins, outre les parents du premier degré.

Famille immédiate : Parents, frères et sœurs, et enfants (Voir aussi « parents du premier degré »).

Fibrose : Formation d'une trop grande quantité de tissu fibreux.

Fovéa : Point de la macule oculaire qui procure la vision la plus perçante.

Gène : Segment de l'ADN – situé dans une position particulière sur un chromosome en particulier – qui contient de l'information génétique spécifique.

Gène *RB1* : Gène suppresseur de tumeur qui cause le rétinoblastome lorsque les deux copies sont mutées dans une cellule.

Génétique moléculaire : Champ de la biologie qui étudie la structure et la fonction des gènes au niveau moléculaire.

Gliose : Formation excessive de cellules gliales dans un dense réseau de processus.

Hématopoïèse : Capacité de produire différents types de cellules sanguines.

Héréditaire : Transmis par un parent. Par exemple, une maladie causée par une mutation génétique, comme le rétinoblastome.

Hétérocromie : Différence de couleur entre les deux iris.

Histopathologie : Étude d'une maladie par le biais d'une étude microscopique des tissus malades.

Hybridation fluorescente in situ (HFIS) : Technique utilisant un microscope fluorescent pour dépister les anomalies dans les chromosomes.

Imagerie par résonnance magnétique (IRM) : Procédé d'imagerie médicale qui utilise de puissants aimants, les ondes radio et un ordinateur pour produire des images numériques du corps.

Intrathécal : Dans l'espace sous-arachnoïdien du cerveau.

Intron : Séquence de l'ADN qui interrompt la séquence de codification de la protéine d'un gène.

Leucocorie : Apparence de pupille blanche visible lorsque la lumière se projette sur l'œil, causée par une obstruction devant la rétine, telle une tumeur ou une cicatrice de la rétine.

Lignée germinale : Ensemble d'information génétique passant d'une génération à l'autre.

Macula : Petite région spécialisée du centre de la rétine, responsable de la vision centrale.

Maladie de Coats : Fuite anormale des vaisseaux sanguins à la périphérie de la rétine, résultant d'anévrismes par malformations artério-veineuses rétiniennes, et menant à des exsudations maculaires et au décollement de la rétine.

Maladie de Norrie : Maladie oculaire héréditaire causée par la mutation du gène *NDP*, entraînant un développement rétinien anormal et la cécité. Les autres symptômes

comprennent le retard du développement, la perte progressive de l'ouïe et des problèmes de circulation, de digestion, de respiration et du système de reproduction.

Membrane sous-ténonienne : Matière mince couvrant les nerfs et les muscles derrière l'œil.

Monoculaire : Qui utilise ou affecte un seul œil.

Morbidité d'une maladie : Prévalence (nombre de personnes affectées dans une population donnée), incidence (nombre de personnes diagnostiquées au cours d'une période donnée) ou gravité de la maladie.

Mosaïque : Mutation héritable et présente seulement dans une fraction des cellules dans tout le corps. Cette mutation survient après la conception.

Mutation : Changement dans la séquence d'ADN, qui endommage la fonction génétique.

Mutation de cellule somatique : Mutation qui se produit dans toute cellule autre que les cellules germinales (œufs ou spermatozoïdes) et n'est donc ni héritée ni transmise aux enfants.

Mutation du gène *RB1* / Allèle mutant *RB1* : Changement héréditaire de la séquence d'ADN qui endommage la fonction du gène *RB1* et peut causer le rétinoblastome.

Nécrose : Mort d'une cellule causée par une blessure ou une maladie.

Nucléotide : Unité structurale des acides nucléiques (ARN et ADN).

Œil de chat : Lueur blanche que reflète la pupille lorsque la lumière éblouit les yeux, comme on le voit souvent chez les chats.

Opacité : Aire opaque de l'œil, comme la cataracte.

Ophthalmologiste : Médecin spécialisé, qui a une formation et une expertise pour le diagnostic et le traitement des maladies oculaires.

Opticien : Praticien non médical formé pour préparer et distribuer des appareils optiques, tels les lunettes et les verres de contact.

Optométriste : Dispensateur de soins primaires et non médicaux avec formation particulière pour le diagnostic et le traitement de maladies oculaires.

Optotype : Symbole standardisé pour évaluer l'acuité visuelle.

Parenté du premier degré : Parents, frères et sœurs, et enfants (voir aussi « famille immédiate »).

Parents à risque : Parents qui sont à risque de développer une maladie présente chez un autre membre de la famille.

Pathologie : Étude de la maladie.

Pedigree : Renseignements généalogiques montrant comment une maladie particulière s'est avérée héréditaire et désignant les membres de la famille susceptibles d'hériter d'une prédisposition à la mutation.

Pénétrance : Probabilité qu'une mutation génétique héritable entraîne effectivement le développement de la maladie en question.

Pénétrance réduite de la mutation *RB1* : Situation où le

bas niveau de la protéine Rb peut réduire partiellement le fonctionnement du gène *RB1*.

Persistance de la vascularisation fœtale (PVF) ou Vitré primitif hyperplasique et persistant (PHPV) : Présence d'une membrane vascularisée derrière le cristallin, dont les signes comprennent la leucocorie, la microphthalmie et ordinairement le développement d'une cataracte et (ou) d'un glaucome.

Photoleucocorie : Dépistage de la leucocorie sur une photo prise au flash, ordinairement avec fermeture du mécanisme de réduction de l'œil rouge.

Phtisie : Réduction de la taille du globe oculaire, attribuable ordinairement à une nécrose.

Porteur indemne : Personne qui transporte une mutation génétique héréditaire, mais non développée, de la maladie associée.

Prédisposition : Susceptibilité de maladie due à l'hérédité d'une mutation génétique, qui peut entraîner ou pas le développement de la maladie.

Propositus : La première personne de la famille affectée par une maladie héréditaire, considérée ici comme étant le membre clé de la famille, chez qui les études moléculaires cherchent l'identité de l'allèle mutant *RB1*.

Protéine Rb : Grande molécule codée par le gène *RB1* et importante pour le contrôle de la division et la spécialisation cellulaires en général. Spécifiquement, elle bloque le développement du rétinoblastome dans la rétine.

Prothèse oculaire : Œil artificiel.

Radiothérapie : Traitement médical par radiations ionisantes.

Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) : Type de radiothérapie administrée avec aide informatique pour cibler le faisceau de radiation à la taille et à la forme de la tumeur.

Radiothérapie par faisceau externe : Radiothérapie dont la radiation provient d'un appareil qui, situé à l'extérieur du corps, dirige le faisceau de radiation sur la tumeur et les tissus adjacents.

Rb trilatéral : Les patients atteints de Rb trilatérale ont des tumeurs dans un œil ou les deux yeux ET une autre tumeur Rb dans la région pituitaire ou supra-sellaire du cerveau.

Reflét rouge : Couleur du reflét de la rétine quand la pupille est dilatée et imbue de lumière.

Rétine : Tissu particulier de l'œil qui capte la lumière et transmet les images au cerveau.

Rétinoblastome : Cancer de la rétine qui survient ordinairement chez les jeunes enfants, à cause de la mutation des deux allèles *RB1* dans une cellule de la rétine.

Rétinoblastome bilatéral : Rétinoblastome qui affecte les deux yeux.

Rétinoblastome familial : Rétinoblastome affectant plus d'un membre d'une même famille.

Rétinoblastome non familial : Rétinoblastome qui n'affecte pas plus d'un membre de la famille.

Rétinoblastome unilatéral : Rétinoblastome affectant un seul œil (le gauche ou le droit).

Rétinocytome : Tumeur bénigne et rare qui se transforme parfois en rétinoblastome malin.

Rétinopathie de la prématurité (ROP) : Maladie oculaire qui affecte les enfants nés prématurément, ce qui peut causer une cicatrice et (ou) un décollement de la rétine, résultant probablement d'un développement désordonné des vaisseaux sanguins de la rétine.

Rosette de Flexner-Wintersteiner : Forme de différenciation neuronale, très caractéristique du rétinoblastome, entraînant la formation de sphères cellulaires avec dépôt d'acide hyaluronique au centre.

Rosettes de type Homer-Wright : Forme de différenciation neuronale entraînant la formation de sphères cellulaires avec un enchevêtrement de processus au centre.

Sclère : Couche protectrice extérieure, opaque et blanche, de l'œil.

Sensibilité : Capacité individuelle, mesurée en laboratoire, d'identifier les mutations d'une maladie génétique spécifique.

Séquençage : Processus servant à déterminer l'ordre des nucléotides (les séquences de base) dans une molécule d'ADN, ce qui détermine ensuite la structure des protéines encodées par cette molécule.

Soins palliatifs : Soins destinés à réduire la gravité des symptômes à l'étape de fin de vie.

Sporadique : Se dit lorsqu'il y a absence de maladie dans la famille. Une mésinterprétation commune y voit l'absence de mutation de lignée germinale, mais beaucoup d'enfants atteints de rétinoblastome non familial (sporadique) ont une mutation de lignée germinale.

Strabisme : Manque de coordination entre les yeux, faisant que ceux-ci regardent dans des directions différentes. Les yeux peuvent être convergents ou divergents.

Surveillance : Évaluation clinique des enfants à risque de rétinoblastome, ordinairement par ESA.

Test génétique : Procédé d'analyse des gènes d'une personne pour confirmer ou exclure, complètement ou partiellement, le risque de présence d'une mutation héréditaire.

Thérapie focale : Traitement médical appliqué directement sur le site affecté.

TI-ACP (Transcriptase inverse-ACP) : Technique de dépistage de l'ARN-m, qui en mesure aussi la quantité, l'ARN-m étant responsable de l'expression du gène et de la conversion en protéine.

Tomodensitométrie : Technique d'imagerie médicale à l'aide des rayons X et de l'ordinateur pour produire des images numériques, tridimensionnelles et transversales du corps.

Traitement avec plaque radioactive : Radiothérapie au cours de laquelle la radiation ionisée est livrée par un implant inséré tout près de la tumeur.

Translocation réciproque : Mélange des gènes (et par

fois endommagement des gènes) qui survient lorsque qu'une paire de chromosomes échangent l'ADN.

Transmissible : Qui peut être transmis à la génération suivante, mais ne provient pas nécessairement d'un parent. Par exemple, une maladie causée par une mutation génétique qui peut être ou ne pas être transmise.

Toxocariase : Infection causée par l'ingestion d'œufs viables provenant de parasites, *Toxocara canis* ou *Toxocara felis*.

Uvéite : Inflammation de l'uvée (tunique intermédiaire du globe oculaire).

Vie infantile : Promotion de l'adaptation et du développement optimal de l'enfant qui subit des traitements médicaux, par le biais du jeu, de la préparation, de l'éducation et d'activités auto-expressives fondées sur le développement naturel de l'enfant.

Vitré : Fluide transparent et visqueux au centre de l'œil.



Canadian Société
Ophthalmological canadienne
Society d'ophtalmologie

610-1525 Carling
Ottawa, ON K1Z 8R9, Canada
Tel./Tél. : 613-729-6779 / 800-267-5763
Fax:/Télec. : 613-729-7209
cjo@eyesite.ca
eyesite.ca